This is a digital copy of a book that was preserved for generations on library shelves before it was carefully scanned by Google as part of a project to make the world's books discoverable online.

It has survived long enough for the copyright to expire and the book to enter the public domain. A public domain book is one that was never subject to copyright or whose legal copyright term has expired. Whether a book is in the public domain may vary country to country. Public domain books are our gateways to the past, representing a wealth of history, culture and knowledge that's often difficult to discover.

Marks, notations and other marginalia present in the original volume will appear in this file - a reminder of this book's long journey from the publisher to a library and finally to you.

**Usage guidelines**

Google is proud to partner with libraries to digitize public domain materials and make them widely accessible. Public domain books belong to the public and we are merely their custodians. Nevertheless, this work is expensive, so in order to keep providing this resource, we have taken steps to prevent abuse by commercial parties, including placing technical restrictions on automated querying.

We also ask that you:

+ *Make non-commercial use of the files* We designed Google Book Search for use by individuals, and we request that you use these files for personal, non-commercial purposes.

+ *Refrain from automated querying* Do not send automated queries of any sort to Google's system: If you are conducting research on machine translation, optical character recognition or other areas where access to a large amount of text is helpful, please contact us. We encourage the use of public domain materials for these purposes and may be able to help.

+ *Maintain attribution* The Google "watermark" you see on each file is essential for informing people about this project and helping them find additional materials through Google Book Search. Please do not remove it.

+ *Keep it legal* Whatever your use, remember that you are responsible for ensuring that what you are doing is legal. Do not assume that just because we believe a book is in the public domain for users in the United States, that the work is also in the public domain for users in other countries. Whether a book is still in copyright varies from country to country, and we can't offer guidance on whether any specific use of any specific book is allowed. Please do not assume that a book's appearance in Google Book Search means it can be used in any manner anywhere in the world. Copyright infringement liability can be quite severe.

**About Google Book Search**

Google's mission is to organize the world's information and to make it universally accessible and useful. Google Book Search helps readers discover the world's books while helping authors and publishers reach new audiences. You can search through the full text of this book on the web at `http://books.google.com/`

UC-NRLF
B 3 745 338

University of California
LIBRARY
Medical Department
2596

# Archiv

für

# athologische Anatomie und Physiologie

und für

# klinische Medicin.

Herausgegeben

von

**Rudolf Virchow.**

*Band 160.*

Folge XV. Band X.

Mit 15 Tafeln und 8 Textfiguren.

Berlin,
Druck und Verlag von Georg Reimer.
1900.

# Inhalt des 160. Bandes.

## Erstes Heft (28. April).


Seite

I. Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander. Von Dr. A. Pappenheim, Königsberg i. Pr. (Fortsetzung von Band 159, S. 85.) . . . 1

II. Ueber Geschwülste der Dura mater. (Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich.) Von Dr. Felix Engert in Berlin . . . . . 19

III. Das Psammom von Rudolf Virchow . . . . . 32

IV. Ueber die Thymus-Dämpfung. (Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.) Von Robert Blumenreich. (Hierzu Tafel I und eine Text-Abbildung.) . . . . . 35

V. Ueber Kern-Veränderungen bei Muskelatrophie. (Aus dem Berner Pathologischen Institut.) Von Dr. Walther Kottmann, Assistenten an der Medicinischen Klinik in Kiel. (Hierzu Tafel II.) . . . . . 75

VI. Das Ependym der Hirnventrikel bei tuberculöser Meningitis. (Aus der patholog-anatom. Anstalt des Krankenhauses im Friedrichshain. Prosector: Prof. Hansemann.) Von Dr. Otto Walbaum, Assistenten . . . . . 85

VII. Die histologischen Vorgänge bei der Heilung von Eierstocks-Verletzungen und die Regenerations-Fähigkeit des Eierstocksgewebes. (Aus dem Institut für pathologische Anatomie an der Kaiserlichen medicinischen Militär-Akademie zu St. Petersburg. Dir. Prof. Dr. K. N. von Winogradow.) Von Dr. med. Alexander Maximow. (Hierzu Tafel III.) . . . . . 95

VIII. Ueber die Ochronose und die durch Formol verursachte pseudo-ochronotische Färbung der Knorpel. Von Dr. Heile, Assistenten am Pathologischen Institut in Göttingen. (Hierzu Tafel IV.) . . . . . 148

IX. Ueber alimentäre Oxalurie. (Aus dem chemischen Laboratorium des Pathologischen Instituts in Berlin.) Von Dr. Galileo Pierallini, Assistenten der med. Klinik in Florenz . . . . 173

X. Ueber Leber-Lymphome bei Infections-Krankheiten. (Aus der anatomischen Anstalt des allgemeinen städtischen Krankenhauses im Friedrichshain. Prosector Prof. Dr. Hansemann.) Von Dr. Bernhard Marcuse . . . . . 186

XI. Ein Rhabdomyosarcom mit hyaliner Degeneration (Cylindrom) im willkürlichen Muskel. (Beiträge zur pathologischen Anatomie des quergestreiften Muskels.) (Aus dem pathologischen Institut in Strassburg i. E.) Von Dr. med. Akira Fujinami aus Japan. (Hierzu Tafel XII, Fig. 3 und 4 in Bd. 159, Heft 2.) 203

XII. Der intrapleurale Druck beim lebenden, gesunden Menschen. (Aus dem Krankenhause der jüdischen Gemeinde in Berlin. Dirigirender Arzt Sanitätsrath Dr. Lazarus.) Von Dr. E. Aron, Assistenzarzt . . . . . 226


## Zweites Heft (14. Mai).


XIII. Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung. Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss des Wesens der Chlorose. (Aus der med. Klinik des Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Weber in Halle a. S.) Vom Assistenzarzt Dr. med. A. Hofmann, z. Z. Oberarzt der Klinik des Herrn Prof. Dr. Frhr. v. Mering. 235

XIV. Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander. Von Dr. A. Pappenheim, Königsberg i. Pr. (Fortsetzung von Band 160, S. 19.) (Hierzu 2 Text-Abbildungen.) . . . . . 307



~~205200~~ 122636

Seite

XV. Zur histologischen Differential-Diagnose der säurefesten Bakterien aus der Tuberculose-Gruppe. (Aus der Untersuchungs-Station f. d. II. bayr. Armee-Corps am Garnison-Lazarett Würzburg.) Von Dr. Georg Mayer, Assistenzarzt. (Hierzu Tafel V.) . . . . . 324

XVI. Eine neue Färbung der Neuroglia. (Zugleich ein kleiner Beitrag zur Kenntniss der Natur der Glia-Fasern.) Von Dr. K. Yamagiwa, Prof. an der kaiserl. Jap. Universität zu Tokio. (Hierzu Taf. VI.) . . . . . 358

XVII. Ueber die Herkunft des Fibrins und über die Entstehung von Verwachsungen bei acuter adhäsiver Entzündung seröser Häute. (Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen.) Von Dr. med. R. Heinz, Privatdocenten. (Hierzu Tafel VII.) . . . . . 365

XVIII. Ueber die Entstehung des Milzpigments. (Aus dem Pathologischen Institut in Halle.) Von Dr. C. Reich, Assistenten am Pathologischen Institut in Halle. (Hierzu Tafel VIII.) . 378

XIX. Die intracellulären Wurzeln des Gallengang-Systems, durch natürliche Injection sichtbar gemacht, und die ikterische Nekrose der Leberzellen. Von Dr. Gustav Fütterer, Chicago. (Hierzu Taf. IX—XI.) . . . . . 394

XX. Ein Beitrag zur Lehre von den multiplen Fibromen und von ihrer Beziehung zu den Neurofibromen. Von Dr. O. Zusch in Heidelberg . . . . . 407

XXI. Ueber Häufigkeit, Localisation und Ausheilung der Tuberculose nach 500 Sectionen des zürcherischen Pathologischen Instituts (Prof. Ribbert) von Dr. med. Otto Naegeli, gew. I. Assistenten d.. Pathol. anat. Instituts der Universität Zürich. Hierzu Textfigur. . . . . 426

XXII. Kleinere Mittheilungen.

1. Berichtigung in Sachen der fibrinoiden Degeneration von E. Neumann, Prof. in Königsberg i. Pr. . . . . 472
2. Milzpigment und Blutkörperchen-haltige Zellen von Rudolf Virchow . . . . . 473

## Drittes Heft (2. Juni).

XXIII. Zur Percussion des Herzens. Von Dr. R. Oestreich, Privatdocenten und Assistenten am Pathologischen Institut in Berlin . . . . . 475

XXIV. Gelbfieber in Central-Amerika. Von Dr. Prowe, Arzt in Hamburg. (Hierzu eine Karte im Text.) . . . . . 504

XXV. Fragmentation der elastischen Fasern. (Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.) Von Dr. Carl Davidsohn, Hülfs-Assistenten am Pathologischen Institut. (Hierzu Tafel XII.) . . . . . 538

XXVI. Das maligne Adenom. (Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.) Von Dr. med. F. Selberg, Volontärarzt der chirurgischen Universitäts-Klinik zu Greifswald. (Hierzu Tafel XIII.) . . . . . 552

XXVII. Ueber Kern-Arrosion und Kern-Fensterung unter dem Einflusse der Zellsphäre. Von Dr. E. Ballowitz, a.-o. Professor der Anatomie und Prosector an der Universität Greifswald. (Hierzu Tafel XIV und XV.) . . . . . 574

XXVIII. Ueber locales, tumorförmiges Amyloid des Larynx, der Trachea und der grossen Bronchien mit dadurch bedingter Laryngo-Tracheostenose. (Aus dem Pathologischen Institute zu Genf.) Von Dr. Adolf Glockner, früherem 1. Assistenten am Pathologischen Institute zu Genf, z. Zt. Assistenzarzt an der Univ.-Frauenklinik zu Leipzig . . . . . 583

UNIVERSITY


# Archiv

für

# pathologische Anatomie und Physiologie

und für

# klinische Medicin.

Bd. 160. (Fünfzehnte Folge Bd. X.) Hft. 1.


## I.

## Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander.


Von

Dr. A. Pappenheim, Königsberg i. Pr.


(Fortsetzung von Band 159, S. 85.)

### II.

### Verhältniss der „Amblychromasie“ zu der „Trachychromasie“.

Betreffs der morphologischen Altersmerkmale der cytogenetischen Entwickelung haben wir im Theil I ausgeführt, dass diese auf Verschiedenheiten der äusseren Kernform, Einbuchtungen derselben u. s. w. beruhen, dass nicht die Einkernigkeit im Gegensatze zur sogenannten Vielkernigkeit steht, sondern dass vielmehr die rundkernigen (karyosphärischen) Formen als Jugendstadien den gelapptkernigen (karyolobischen) Altersformen und eventuell den fragmentirtkernigen (karyorrhektischen) Degenerations-Formen gegenüber stehen.

Wenden wir uns jetzt zur Besprechung der Art-Charaktere und zur Frage des gewebs-phylogenetischen Verhältnisses, in dem die einzelnen Zellarten zu einander stehn.

Im Allgemeinen sind die Zellen, welche wir im Gegensatze zu den „trachychromatischen“ als „amblychromatische“ bezeichnen,

die grösseren; auch führen sie die grösseren und gleichzeitig, wie man zu sagen pflegt, die chromatinärmeren Kerne; sie verhalten sich dyschromophil und färben sich nur matt.

Stellen wir uns in den beiden Arten einen Abschnitt des Kernnetzes, etwa ein Maschenfädchen von einem Knotenpunkt zum anderen vor, so können wir uns dasselbe grob mechanisch als einen Lininfaden denken, imprägnirt mit einer färbbaren Substanz, dem Nuclein.

Für zwei entsprechend gleich alte Zellen der beiden Arten dürfte die entsprechend gleiche Menge von Nuclein aufgewandt sein. Da nun in der grösseren, amblychromatischen Zelle das Maschenfädchen breiter und zugleich matter gefärbt erscheint, so muss hier das Lininfädchen dicker und die entsprechende gleiche Menge von Nuclein demnach in dünnerer Lage aufgetragen sein. Umgekehrt ist auf das dünnere Lininfädchen der trachychromatischen Zellen die betreffende gegebene Nuclein-Menge in dickerer Schicht aufgetragen, so dass man sich die äussere Oberfläche des trachychromatischen Maschen-Segmentes gleichsam als höckrig und rauh, die des amblychromatischen als glatt vorstellen kann. Dort ist wenig Linin und relativ viel Nuclein, hier relativ viel Linin und wenig Nuclein vorhanden. Da aber nur das Nuclein, nicht die Summe der beiden Eiweiss-Componenten, mit Kernfarbe ingibel ist, so haben wir dort eine grosse, hier eine kleine färberische Oberfläche: dort wird eine kräftige, gesättigte Färbung erzielt, hier ist der färberische Effect ein matter und der Farbstoff erscheint gleichsam durch paratinctorielle Substanz verdünnt; dort, bei der dichten Imprägnation mit färberischer Substanz, dürften also die Intermicellarräume der Nuclein-Micellen klein und eng sein, hier dagegen, bei den amblychromatischen Formen, wo relativ wenig Nuclein auf grosser Oberfläche vertheilt, also dünn aufgetragen, oder, wenn man will, das wenige Nuclein mit viel Linin verdünnt ist, muss man die Intermicellarräume für weit halten. Der Endeffect des Färbungsactes, die sogenannte „begierige Farbstoff-Aufspeicherung", ist — die entsprechend gleiche Nuclein-Menge in entsprechenden Zellen vorausgesetzt — nicht so abhängig von dem Mehrvorhandensein, dem Plus von Nuclein, als vielmehr von dem grösseren oder geringeren Minus der paratinctoriellen, abasophilen Linin-Quote.

Es ist nun die Frage, ob ein Uebergang der einen Formart in die andere anzunehmen ist, und auf welche Weise dann derselbe zu Stande kommen könnte.

Denkbar sind folgende Möglichkeiten:

A. Pathologische Grössen-Aenderung (Wasser-Aufnahme und Quellung; Wasser-Abgabe und Schrumpfung).

B. physiologische Grössen-Aenderungen.

a. functionell durch Distraction und Expansion oder Compression und Contraction,

b. nutritiv, durch Turgescenz und Excretion,

c. formativ:

1. direkt durch Wachsthum und Alterung,

2. indirect durch Fortpflanzung und Theilung.

ad A. Dass die kleinen trachychromatischen Formen aus den grossen amblychromatischen vital durch Schrumpfung entstehen, ist bislang noch nicht behauptet worden, wenn schon z.B. versehentlich schlecht hergestellte Deckglas-Trockenpräparate, deren Blutschicht zu dick war, so dass die Antrocknung sich verzögerte und dadurch den der Verdunstung preisgegebenen Elementen zuvor Zeit zur nekrobiotischen Contraction gelassen wurde, diese Vermuthung durchaus nahe legen könnten. In solchen Präparaten sind alle Zellen, besonders die an den dicken Randschichten, arteficiell verkleinert, sehr eng aneinandergelagert und ziemlich kräftig gefärbt (Pseudozwergformen). Dagegen giebt es Autoren, welche annehmen, dass z. B. alle „Grossen Lymphocyten" nur durch Quellung intra vitam aus den „Kleinen" entstanden zu denken sind, dass sie nichts als „Lösungsformen", ein Product der Leukolyse seien (Löwit[1]), Botkin[2]). Diese Anschauung harmonirt mit der Lehre Hamburger's[3]), dass bei Veränderung der isotonischen Concentration des Blutserums durch Quellung, je nach dem verschiedenen osmotischen Aequivalent, verschiedene Grössen-Aenderungen der Blut-Elemente zu Stande

[1]) Löwit: Wiener Sitzungs-Berichte, XCII, 1885.

[2]) Botkin: Dieses Arch. CXLI 1895, CXLV, 1896.
S. Rawitz, Arch. f. mikr. Anat. LIV 1899, der die grossen labilen Erythroyten der Fische aus den kleinen resistenten durch Cytolyse ableitet.

[3]) Hamburger: Dieses Archiv CXLI, 1895.

kommen. Auch hat schon vor vielen Jahren Virchow[1]) darauf hingewiesen, dass die Grösse, in der eine Zelle erscheint, abhängig ist von der Dichte des umgebenden Untersuchungs-Medium, bezw. ihres natürlichen Menstruum. Da nun bei Anämien die Makrocytoden[2]), wenn schon, ebenso wie die Poikilocytoden, als intra vasa präformirt, so doch nicht als primär krankhaft deformirte Blutscheiben, welche das Wesen der betreffenden Krankheit ausmachen, aufgefasst werden müssen, sondern, wie Notthaft[3]) mit Birch-Hirschfeld betont, als secundäre Folge-Erscheinungen[4]) der Dyskrasie und Hydrämie, der gerade die wenigst resistenten[5]) Elemente am ehesten zum Opfer fallen: so liegt es nahe, Gleiches auch für die kernhaltigen Blutzellen gelten zu lassen; dann wären die Megalocyten und Gigantocyten der menschlichen Anaemia gravis oder die bei Thieren nach Luftverdünnung (Schaumann[6]) oder Aderlass (Bizzozero und Salvioli, ferner Mya[7]) im Blut erscheinenden grossen labilen, zerfliesslichen und Hb-armen Zellen in analoger Weise als Quellungsformen aufzufassen, entstanden durch die mit der Anämie vergesellschaftete Hydrämie, welche, abgesehen von einer leichteren

[1]) Virchow: Med. Vereins-Ztg., 1846, Seite 165.

[2]) Mein Vorschlag, die kernlosen rothen Blutscheiben als Erythrocytoden zu bezeichnen, ist bereits von autoritativer Seite acceptirt worden. Vgl. Deckhnyzen: Anat. Anz. XV, 1899.

[3]) Notthaft: Münchener med. Wochenschrift 1897.

[4]) Gewiss stammen auch viele Makrocytoden von Megalocyten durch Entkernung dieser ab, aber sicherlich nicht alle, wie z. B. Malariablut beweist, wo die Parasiten meist in secundär gequollenen Makrocytoden schmarotzen. Makrocytoden können einmal auch durch Entkernung grösserer Normocyten entstehen, vor allem aber durch Quellung kernloser Normocytoden.

[5]) In anämischem Blut sind nehmlich nicht alle Blutscheiben in gleicher Weise deformirt, sondern die Hb-reicheren (resistenten und älteren) Formen zeigen meist normale Grösse und Gestalt, während die blassen Scheiben gequollen, bezw. die grossen Scheiben blass erscheinen. Poikilocytose kann bei gewissen Anaemien (Chlorose) arteficiell extra vasa an den wenig resistenten Blutscheiben durch Druck u. s. w. erzeugt werden (Gräbner), entsprechend der vermehrten Blutplättchenbildung daselbst; bei perniciöser Anaemie ist sie aber präformirt.

[6]) Schaumann: Zeitschr. f. klinische Medicin 1898.

[7]) Mya: Lo Sperimentale, 1892.

Diffusibilität des Hb., auch eine Vergrösserung der Kerne durch Vermehrung des Kernsaftes und Auslaugung des Nuclein (Kern-Hydrops) bewirkt hat.

Vielleicht wäre auch eine Thatsache, auf welche Kölliker zuerst aufmerksam gemacht hat, in diesem Sinne aufzufassen, dass nehmlich in früheren embryonalen Epochen beide nebeneinander vorkommenden Arten von Blutzellen, Megalocyten und Normocyten, im Ganzen grösser sind, als die Megalocyten und Normocyten späterer Epochen; man hat nehmlich bloss anzunehmen, dass die Zellen eines Thieres um so wasserreicher und also, nach Hamburger und Biernatzky, auch um so grösser sind, je weniger das betreffende Thier entwickelt, je saftreicher seine Gewebe sind. Durch diese Annahme würde sich dann auch die grosse Zerfliesslichkeit der einzelnen embryonalen Zellen selbst erklären lassen[1]). Auch die Megalocyten bei perniciöser Anämie und Hydrämie erscheinen grösser, als die des normalen Knochenmarkes.

In gleicher Weise, wie das Auftreten der rothen Megalocyten bei Anämie, könnten dann auch die grossen farblosen Lymphocyten bei Lymphämie erklärt und als aus den kleinen Zellen durch Einwirkung des veränderten Serum hervorgegangen gedacht werden.

Hiergegen ist aber zu sagen, dass ja allerdings die grossen amblychromatischen Formen ihrem ganzen Habitus nach labiler, leichter zerfliesslich und zur Quellung disponirt erscheinen gemäss ihrem grösseren Saftreichthum, weshalb sie auch äusserst leicht bei ungeschickter Herstellung von Deckglaspräparaten der artificiellen Cytolyse (Klein-Gumprechts Kernschatten) anheimfallen. Dieser Saftreichthum ist aber eine ihnen normaler Weise zukommende integrirende Eigenschaft; denn wie sollte man es sonst verstehen, dass bei der Lymphämie, um bei unserem Beispiel zu bleiben, nicht nur grosse Formen, sondern auch in einem und demselben Serum neben den grossen auch bei weitem an Zahl überwiegend kleine und kleinste Formen angetroffen werden, oder dass in einem von normalem Blute durchströmten Kochenmark oder Lymphknoten beide Arten in verschiedener Grösse nebeneinander persistiren, während im normalen Blut selbst nur die

[1]) A. L. Bayer: Inaugural-Dissertation, Bern, 1881.

kleinen Formen vorkommen. Ebenso werden beide Grössenformen von Erythrocyten im normalen Blut bei niederen Thieren, Fischen (Knoll, Rawitz) und Amphibien[1]) (Pappenheim), neben einander gefunden.

Es ist demnach daran festzuhalten, dass die äussere grössere Erscheinungs-Form und matte Färbbarkeit nicht Folge eines Quellungs-Vorganges ist, sondern dass höchstens umgekehrt der Bau der Zelle, für welchen ein grosser Wasserreichthum eigenthümlich ist, das Ursprüngliche und Natürliche ist und seinerseits die Möglichkeit zu einer solchen Quellung erst in sich birgt. Man muss also den grossen amblychromatischen Zellen ihrer Natur nach eine andere physikalische Consistenz und Constitution zusprechen, wie den trachychromatischen, wasserarmen, mehr zur Schrumpfung und zu scholligem Zerfalle neigenden Zellen.

Denkt man sich mit Prévost und Dumas die Zellen mit umgebendem Plasma imbibirt, so darf man mit Biernatzky nur annehmen, dass, bei einer bestimmten normalen Serum-Concentration, die grossen Formen, infolge ihres besonderen osmotischen Aequivalents, mehr Plasma aufnehmen konnten und daher auch aufgenommen haben, als die kleinen, dass sie aber auch bei entsprechend krankhaft veränderter Concentration des Serum pathologischer Weise noch mehr aufnehmen würden, als die neben ihnen befindlichen kleineren Formen. Dabei darf man aber nicht in Abrede stellen, dass es auch physiologischer Weise vollständig normale „Grosse Lymphocyten", Megalocyten u. s. w. giebt, wenn sie auch nur unter pathologischen Verhältnissen in Circulation gerathen. Schliesslich erscheinen doch bei Cytolyse Kern und Plasma, wie man sich schon durch Anhauchen eines frischen Deckglaspräparates sehr leicht überzeugen kann, deutlich[2])

[1]) Die von mir bei Amphibien gefundenen zwei Arten rother Blutzellen, welche den Megalocyten und Normocyten der Säuger entsprechen, sind jetzt auch bestätigt worden von Eisen (Journ. of Morphol. XVI, 1899).

[2]) Ueber Degenerations-Formen der Leukocyten vergleiche: Golubeff: Wiener Sitzungsberichte, LVII. Thoma: Verhandlungen des Heidelberger naturhistorischen med. Vereins, N. S. Bd. I, 1874. Klein: Volkmann's Vorträge, 1857. Gumprecht: Verhandlungen des Congresses für innere Medicin, 1896. Benario: Deutsche medic. Wochenschrift, 1894. Ullmann: Zieglers Beiträge, XIX, 1896.

degenerativ verändert, während die Mehrzahl der amblychromatischen und trachychromatischen Formen auch bei der Leukämie, ebenso wie im normalen Knochenmark, bei sorgfältiger Herstellung der Präparate durchaus normalen Habitus bewahren und deutliches Kerngerüst ohne Kern-Hydrops zeigen. Dass natürlich auch durch Quellung aus trachychromatischen Zellen grosse Formen entstehen können, soll trotz alledem nicht geleugnet werden, so dass auch hier Acquirirtes und Präformirtes äusserlich sehr ähnlich sein kann.

ad B, a. Die verschiedenen Grössenformen könnten aus einer Mittelgrösse durch active vitale Extension oder Retraction von innen heraus, oder es könnte auch nur die eine Grössenform aus der anderen auf eine dieser zwei Weisen hervorgegangen sein. Hierüber fehlt es doch noch an genügendem Beweismaterial, trotz der Beobachtungen über vitale Contractions-Erscheinungen an Leukocyten (M. Heidenhain) und Erythrocyten (Knoll). Desgleichen fehlt es an Grundlagen für die Annahme einer passiven Grössen-Aenderung der Zellen infolge einer von aussen wirkenden Compressions- oder Dilatations-Kraft. Dass aber das färberische Verhalten der Kerne an und für sich sehr wohl mit einer solchen Annahme vereinbar sein könnte, zeigt das Beispiel eines gefärbten Gummi-Häutchens, welches bei der Dehnung heller, beim Zusammenschnurren dunkler gefärbt erscheint; nur stösst sich diese Annahme an der Thatsache, dass auch kleine Zellen mit amblychromatischen Kernen neben grösseren, aber zugleich trachychromatischen Formen gar nicht so sehr selten gefunden werden.

ad B, b. Die amblycromatischen Zellen könnten aus den trachychromatischen auf dem Wege der Nahrungs-Aufnahme entstehen, da ja nach O. Hertwig[1]) der trophische Vorgang auf Saftspeicherung, i. e. Intumescenz beruht und was auch zu unserer Voraussetzung, dass die amblychromatischen Zellen die chylematöseren, kernsaftreicheren seien, stimmen würde. Dann wäre anzunehmen, dass die karyosphärischen amblychromatischen aus den entsprechenden trachychromatischen, und ebenso die karyolobischen amblychromatischen Zellen aus karyolobischen trachychromatischen Formen gebildet werden. Es muss dies aber

[1]) O. Hertwig: Die Zelle und die Gewebe I, 1893, S. 39.

sehr problematisch erscheinen angesichts der Frage, warum denn nur bei gewissen Krankheiten gewisse amblychromatische Formen (Myelocyten, Megalocyten) im Blute erscheinen, während andere wieder, wie die grossen Mononucleären im normalen Blut circuliren, umgekehrt aber bei der normalen Verdauungs-Leukocytose keine hypertrophischen, sondern nur trachychromatische Lymphocyten und Leukocyten aus dem betreffenden lymphoiden Organ in die Circulation übertreten. Ferner scheint es sicher nicht richtig, dass bei vermehrtem Säfte-Afflux zu einem gereizten, functionirenden lymphoiden Organ in diesem nur hypertrophische amblychromatische Formen gefunden werden, was der Fall sein müsste, falls die discutirte Voraussetzung generelle Bedeutung beanspruchen dürfte.

B, c. 1, a). Die kleinen trachychromatischen Formen wachsen zu den grösseren amblychromatischen heran.

Einhorn, A. Fränkel: kleine Lymphocyten werden zu grossen. Rindfleisch: Normoblasten wachsen zu Megaloblasten aus. Für diese Betrachtungsweise könnte herangezogen werden, dass nach Zacharias[1]) und O. Hertwig[2]) das formative Wachsthum der Kerne mit Wasser-Aufnahme, also procentischer Abnahme des Nuclein, Hand in Hand geht. Ferner besteht bei den Pathologen[3]) die Neigung, im „Alter", schlechthin im Gegensatze zur Jugendlichkeit, etwas Dekrepides, eine Art von physiologischer Degeneration zu sehen und anzunehmen, dass im Alter eine Resistenz-Abnahme gegenüber schädlichen Einflüssen vorläge. Thatsache ist ja allerdings, wie schon ausgeführt, dass die grossen amblychromatischen Formen sehr labile Gebilde sind und besonders zur Cytolyse neigen; erinnern doch auch ihre blassgefärbten, wolkig diffusen Kerne oft an hydropische, karyolytische Gebilde. Dass schliesslich auch Nuclein-Armuth ein Zeichen von Alter sein kann, ist unserer Vorstellung unter Anderem durch die Darlegungen Witkowsky's[4]) wenigstens für Ganglienzellen näher gerückt.

[1]) Zacharias: Flora, Ergänzungsband LXXXI, 1895.

[2]) Hertwig: a. a. O. S. 33.

[3]) cf. z.-B. Bettmann: Habilitations-Schrift, Heidelberg 1898, Seite 56, Zieglers, Beitr. XXIII.

[4]) Witkowsky: Archiv für Psychiatrie, XIII, 1882, Seite 724.

Trotzdem kann ich mich dieser Idee nicht anschliessen. Schon die Voraussetzung, dass Alter und Resistenz-Verminderung Hand in Hand gehen sollen, bedarf der Correctur. Zugegeben muss ja werden, dass das hohe Alter Schädlichkeiten leichter erliegt und, auf Grund dieser Constitutions-Aenderung, zu gewissen Degenerationen neigt, immerhin doch aber nicht zu allen insgesammt. Ist z. B. das Senium zu grossen functionellen Kraftleistungen weniger im Stande, was wiederum eine Folge der bei ihm vorhandenen Fragilität, Wasserarmuth und Inspissation sein könnte, und bricht es auch unter mancher groben, mechanischen Last zusammen, so ist es nichts desto weniger im Allgemeinen recht widerstandsfähig gegenüber nutritiven Schädigungen, etwa Hunger und Durst. Umgekehrt vermag die zarte, sich noch entwickelnde Jugend gewisse chemische Schädigungen, Nahrungs-Vorenthaltung u. s. w., nicht zu ertragen, kann aber, in Folge seiner Geschmeidigkeit, sehr wohl grössere mechanische Widerstände leichter überwinden. Wie man sieht, kann man also nicht gut von absoluter Widerstandsfähigkeit gegen alle möglichen Schädigungen sprechen; es kommt vielmehr dabei auf die Art der Noxe an. Statt von Vorhandensein oder Fehlen der Resistenz, wäre es vielleicht richtiger, von grösserer oder geringerer Anpassungs-Fähigkeit zu sprechen. Als weiterer Factor kommt hinzu, dass zwischen den Extremen des hohen Alters, der Involution und der frühen Jugend ja schliesslich noch das reife „Alter" liegt, welches im Vergleiche zum ersten zwar jünger ist, immerhin aber doch, im Verhältnisse zum letzteren, bereits etwas Katabiotisches in sich schliesst. Trotzdem liegt doch gerade auf diesem Gipfelpunkte der Entwickelung und Reife auch der Gipfel der Leistungsfähigkeit, um nicht zu sagen die höchste, fast absolute Resistenz, woraus folgt, dass in diesem Falle die „ältere" Zelle, trotz der von pathologischer Seite geäusserten Voraussetzungen, die kräftigere und widerstandsfähigere ist. Mit anderen Worten, der Ausdruck „Alter" darf nur als relativer, nicht als absoluter Begriff gelten. Ganz abgesehen also davon, dass man eigentlich nur von Disposition für bestimmte Schädlichkeiten sprechen dürfte, dass ferner die grössere oder geringere Resistenz schlechtweg keine Function eines bestimmten Lebensalters, einer Altersstufe ist, so läuft

auch weiter die Resistenz-Aenderung, ihre Zunahme und Abnahme ganz allgemein, nicht parallel dem Process der Cytogonese. Während die Alters-Entwickelung in gerader Linie fortläuft, ist die Zunahme oder Abnahme der Disposition für Schädlichkeiten einer Curve zweiten Grades vergleichbar mit Gipfel, aufsteigendem und absteigendem Schenkel. Werden diese anthropomorphosirenden Vergleichungen auf die rothen Blutkörperchen übertragen, so stimmen wir hier, entgegen Bettmann, mit M. B. Schmidt überein, der es als eine Folge des Pfitzner'schen[1]) Gesetzes erkannte, dass die Hb-reicheren Formen die älteren, die Hb-armen die jüngeren seien, obwohl doch die letzteren bei ihrem zarten Bau den meisten Schädlichkeiten am wenigsten Widerstand entgegensetzen können. Auch von allgemeinen Betrachtungen über Zell-Entwickelung und Hb-Bildung ausgehend, haben wir stets die Hb-reichen, im Allgemeinen aber resistenteren, kleinen Normocyten für die später entstandenen, die Hb-armen, grossen Megalocyten, trotz oder eigentlich gerade wegen ihres zarten Baues, für die ursprünglicheren Gebilde erachtet.

Während wir, was die verschiedene Resistenz der grossen und kleinen Zellen anbetrifft, derselben Ansicht mit Bettmann sind, trotzdem aber, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, über die Deutung ihrer Alters-Stadien zu entgegengesetzter Meinung gelangt sind, haben Marchand und wir die gleiche Ansicht betreffs der Alters-Deutung grösserer und kleinerer Zellen, obwohl wir auf verschiedenen Voraussetzungen fussen.

Marchand[2]) hält nehmlich, ebenso wie wir, gewisse grosse Formen der Leukocyten für die jüngeren, aber aus anderen Gründen, nehmlich, weil sie, grade im Gegensatze zu unserer und Bettmann's Annahme, sich bei anderer Gelegenheit als widerstandsfähiger und mithin lebensfrischer erwiesen hätten, als die bei der gleichen Gelegenheit weniger widerstandsfähig manifestirten kleineren, trachychromatischen Formen; er fusst also ebenfalls auf der Anschauung der Pathologen, dass geringe

[1]) Das Pfitzner'sche Gesetz besagt, dass, je jünger eine Zelle in der Entwickelung ist, um so nucleinärmer ihr Kern sei, und umgekehrt. Schmidt fand, dass die nucleinreichsten, pyknotischen, kernhaltigen Blutzellen auch am meisten Hb führen.

[2]) Marchand: Zieglers Beiträge, IV, 1888.

Resistenz ein Zeichen von Alter sei. Weil nehmlich die erst bei länger bestehender Entzündung, also spät in die Erscheinung tretenden grossen, meist mononucleären leucocytoiden Amöbocyten mit den grossen, matt färbbaren, blasigen Kernen sich länger erhalten und nicht so schnell zu Grunde gehen, wie die zuerst vorhandenen gewöhnlichen, kleineren und multinucleären trachychromatischen Leukocyten, ja, weil sie sogar letztere durch Phagocytose zerstören, so hält er erstere, auch ganz abgesehen davon, dass sie uninucleär im Gegensatze zu letzteren sind, für die kräftigeren und lebensfähigeren, also jüngeren Gebilde.

Auch wir acceptiren mit Marchand die Deutung, dass die grossen, matt gefärbten Formen die weniger entwickelten sind, schliessen dieses aber nicht aus der grösseren Lebensfrische und Dauerhaftigkeit, — denn wir betonten ja, dass sie in anderer Hinsicht (Cytolyse) wieder sehr degenerativ veranlagt sind, — sondern aus anderen, bei früherer Gelegenheit des öfteren hervorgehobenen Thatsachen der allgemeinen Cytologie. Es ist hier ganz besonders das von Pfitzner aufgestellte Princip, welches uns veranlasst, in amblychromatischen rothen und weissen Zellen die unreiferen, unfertigen, weniger entwickelten und früher gebildeten (proterogenen) Formen zu sehen.

Zwischen den Wanderzellen der Entzündung und den rothen Blutzellen in anämischem Blute (Regeneration nach Blutverlust) besteht aber noch ein weiteres analoges Verhalten, auf welches wir später noch näher einzugehen haben werden, dass nehmlich die grossen, amblychromatischen Formen erst später, bei längerer Dauer und zunehmender Intensität des Reizes, auf dem Beobachtungs-Platze erscheinen.

Darum haben wir auch die amblychromatischen Zellen früher als Protocyten, die trachychromatischen als Metacyten bezeichnet, so dass man der Gleichartigkeit halber, statt von Megalocyten und Normocyten, von Erythroprotocyten und Erythrometacyten sprechen kann. Ebenso hätten wir dann, statt Makro-Lymphocyten und $\alpha$, $\varepsilon$ u. s. w. Myelocyten, nunmehr basophile und $\alpha$, $\varepsilon$ u. s. w. Protoleuciten, statt Mikro-Lymphocyten und $\alpha$, $\varepsilon$ u. s. w. Leukocyten, basophilen und $\alpha$, $\varepsilon$ u. s. w. Metaleuciten zu unterscheiden.

| | Leukocyten im weiteren Sinne | | |
|---|---|---|---|
| | Lymphocyten | Granulocyten | Erythrocyten |
| Protocyten | Makrolymphocyten (karyosphärisch usw.) = basophile Protoleuciten | α, ε usw. Myelocyten (karyosphärisch usw.) = α, ε usw. Protoleuciten | Megalocyten (leptochromatisch usw.) = Erythroprotocyten |
| Metacyten | Mikro-Lymphocyten (karyosphärisch usw.) = basophile Metaleuciten | α, ε usw. Leukocyten (karyosphärisch usw.) = α, ε usw. Metaleuciten | Normocyten (leptochromatisch usw.) = Erythrometacyten |

B, c, 1, β). Im ersten Theile dieser Arbeit hatten wir die Lehre discutirt und zurückgewiesen, nach welcher die farblosen plurinucleären Leukocyten direct aus uninucleären Myelocyten entstehen sollen. Auch für rothe Zellen wird z. B. von S. Askanazy angenommen, dass die Hb-reichen kleinen Normocyten direct aus den amblychromatischen, Hb-armen und zum Theil polychromatophilen Megalocyten durch Alterung hervorgehn, zumal da letztere, soweit sie im Blut zur Beobachtung kommen, überwiegend structurirte, jugendliche, erstere meist schon mehr oder weniger pyknotische, senile Kerne aufweisen. Der gegen diese Anschauung vorgebrachte Einwand, dass ja dann die kleineren Formen nicht, wie man annehmen sollte, die jüngeren, sondern vielmehr die älteren, dagegen die grossen die jüngeren seien, ist freilich nicht stichhaltig. In derselben Weise, wie die oben sub B, c, 1α erörterten Anschauungen über die Resistenz zu würdigen; man hat daran festzuhalten, dass die absolute Zellengrösse kein directer Massstab für das Zellalter ist. Schon Virchow[1]) hat darauf hingewiesen, dass mit dem zunehmenden Alter eine Zelle erst wächst, dann aber sich wieder verkleinert, so dass Anfangs- und Endpunkt der Curve unter Umständen der Abscisse gleich nahe kommen, wennschon sie von der Ordinate, bei der einseitigen Tendenz der Bewegung, verschieden weit entfernt sind. In diesem Sinne ist denn allerdings die progrediente Alterung zugleich schon eine Art von regressiver Metamorphose, und auch hier zeigt sich, dass anabiotische und katabiotische Bilder

[1]) Virchow: a. a. O. S. 165.

(alte und junge Zellen), wenn man nur auf ein einzelnes morphologisches Symptom (Kleinheit), und nicht auf den gesammten morphologischen Habitus achtet, äusserst ähnlich sein und zu den ärgsten Missdeutungen Veranlassung geben können. Die kleinen Formen können also sehr wohl die später entstandenen (hysterogenen) und älteren sein. Hierfür spricht auch die Existenz ganz besonders grosser Zellen bei phylogenetisch tiefer stehenden Thieren, zum Beispiel die rothen Blutzellen bei Amphibien, sowie der Umstand, dass auch in ontogenetisch frühen Entwickelungs-Epochen des Embryo diese Zellen ganz besonders gross und in überwiegender Zahl als Megalocyten zu deuten sind, während später fast nur Normocyten in die Erscheinung treten; auch der Umstand, dass Mitosen, also Verjüngungsformen, wie sich solche besonders bei Embryonen und bei perniciöser Anämie finden, überwiegend an Megalocyten beobachtet werden[1]), könnte für die Anschauung S. Askanazys sprechen, dass die Normocyten ältere Gebilde sind, um hier ganz davon abzusehen, dass die Normocyten Hb-reich, die Megalocyten meist Hb-arm, polychromatophil und fuchsinophil sind. Trotzdem glauben wir aber doch einen directen Uebergang von Megalocyten in Normocyten ablehnen zu müssen, aus denselben Gründen, aus denen wir dieses

[1]) Im normalen erwachsenen Kochenmark der normalen Säuger fehlen Mitosen so gut wie völlig. Hier findet die Neubildung der Erythrocyten nicht homoplastisch aus Erythrocyten, sondern überwiegend heteroplastisch aus Lymphocyten statt. Während bei überstürzter (embryonaler) Blutbildung, wie sie sich auch bei schwerer, progessiver Anämie findet, in Megalocyten Mitosen (oft auch pluripolare und versprengte) beobachtet werden, finden sich bei Normocyten directe amitotische Kernknospungen, Bilder degenerativer Karyorrhexis, wie sie ebenfalls im normalen Mark Erwachsener vermisst werden. Dass die Mitosen zu Megalocyten gehören, wird eigentlich nur aus dem polychromatophilen Cytoplasma und den mattgefärbten Chromosomen geschlossen. Dies ist auch ein Grund, in gewissen polychromatischen Zellen mit matt-pyknotischen, unregelmässigen Kernen Megaloblasten-Tochterzellen zu sehen, die eben erst aus der Mitose hervorgegangen sind, und deren verklumpter Kern eine sogenannte „Jugenpykno" aufweist. (vgl. Pappenheim, Dieses Archiv 145 1896 S. 596, 97.) Bei Amphibien (bes. Urodelen) findet man in der hämatopoetischen Periode fast stets in den blutbildenden Organen auch erwachsener Thiere Mitosen von Megalocyten und Normocyten.

oben (Theil I) bei Myelocyten und Leukocyten gethan haben, nehmlich auf Grund der Befunde alter, relativ Hb-reicher, pyknotischer, amblychromatischer, und structurirtkerniger junger trachychromatischer Zellformen. Nach unserer Anschauung sind die amblychromatischen Protocyten nicht die „Jugendformen" der Metacyten, sondern deren „Mutterzellen". Die Mutter aber pflegt auf ein längeres individuelles Eigenleben zurückzusehen, wie der zu ihr gehörige Schössling. Megalocyt heisst also nicht junger, Normocyt nicht alter Erythrocyt.

B, c, 2. Auf welche Weise gehen aber nun die kleineren, trachychromatischen Normocyten, Leukocyten und Kleinen Lymphocyten, die auch wir mit S. Askanazy für die späteren und in gewissem Sinne „älteren" (hysterogenen) ansehen aus den amblychromatischen Megalocyten, Myelocyten und Grossen Lymphocyten hervor?

Unsere Meinung geht dahin, dass, wie im ersten Theile ausgeführt ist, überhaupt nicht der einzelne Myelocyt direct cytogenetisch zum Leukocyten heranaltert, sondern dass höchstens die Arten der Myelocyten u. s. w. auf gewebs-phylogenetischem Wege sich in frühen embryonalen Epochen ganz allmählich durch functionelle Anpassung und Vererbung der erworbenen Eigenschaften in die Arten der Leukocyten u. s. w. umgebildet haben, ebenso, wie sich z. B. im Hoden die Spermatogonien, bei denen man doch auch unreifere und ältere Zellformen unterscheiden kann, in die Spermatocyten mit den ganz anders gearteten Kernen umformen.

Wenn sich aber nun eine Zellart allmählich zu einer anderen mit veränderten eigenen Art-Charakteren umbilden und differenziren soll, so kann dieses augenscheinlich nur indirect, auf dem Wege der Karyokinese geschehen. In der That lässt H. F. Müller die Kleinen Lymphocyten aus den Grossen, theilungsreifen Keimcentrums-Zellen (Lymphogonien) durch Mitose entstehen, und es ist kein Grund vorhanden, bei den zwischen Leukocyten und Hb-führenden Elementen obwaltenden analogen Verhältnissen, diese Annahme nicht auch in entsprechender Weise für letztere gelten zu lassen.

Es ist nun die Frage, ob durch den Act der Mitose selbst diese Differenzirung der amblychromatischen Zelle zur Metazelle zu Stande kommt, oder wie sonst eine solche zu denken sei.

Es giebt nehmlich Autoren, die durch den Vorgang der einmaligen Mitose an und für sich derartige Zell-Differenzirungen für möglich halten. So nimmt zum Beispiel Saxer an, dass während der Mitose, also durch dieselbe, in farblosen Zellen Hb producirt wird, und er deutet die karyokinetischen Figuren polychromatischer Hb-armer rother Blutzellen als eine Umwandlung farbloser Zellen zu rothen während der Theilung. Umgekehrt lässt Denys farblose Endothelien, Mosso Leukocyten aus Hb-führenden Zellen durch Mitose hervorgehen, was, wenn man sich überhaupt mit Bizzozero ablehnend gegen die Entstehung der Erythrocyten aus farblosen Zellen verhalten zu müssen glaubt, immer noch besser ist, als die Annahme einer Leukogenese aus ausgewanderten Erythrocyten-Kernen oder explodirten Blutkugeln. Wäre Saxer's Anschauung richtig, so könnte man ja auch folgerichtig annehmen, dass grosse granulirte Zellen, z. B. eosinophile, aus hyalinen durch Mitose entstehen, wofür aber die Befunde, da spärliche a-Strömungen sicherer festzustellen sind, als spärlicher Hb-Gehalt, keine Handhabe zu bieten scheinen.

Wir halten zu der Anschauung, dass durch den einmaligen Act der Mitose selbst immer nur vor der Hand Zellen derselben Art, wie die Mutterzellen, hervorgehen können, dass also die Mitose selbst kein Mittel zum Zwecke der plötzlichen, sofortigen, höheren Differenzirung ist. Das schliesst aber nicht aus, dass die aus der Theilung resultirenden Tochterzellen es in ihrer eigenen, cytogenetischen Entwicklung nach und nach zu höheren Stufen der Differenzirung bringen können, wie ihre Mutterzellen.

Bei der Ueberlegung, wie solches zu Stande kommen könnte, wie also, auf unseren Fall angewandt, etwa aus der Theilung grosser amblychromatischer Zellen eine kleinzellige Descendenz resultiren kann, die sich im weiteren Verlaufe ihrer Entwickelung als ausgesprochen trachychromatisch präsentirt, so wäre hier vielleicht die erb-ungleiche Theilung Hansemann's als in Betracht kommend ins Auge zu fassen; der Vorgang wäre dann so zu denken, dass eine Tochterzelle mehr Chromosomen, also schlechtweg mehr Nuclein, dabei aber weniger Cytoplasma erhielte, als die andere. Beläge für diese Ansicht habe ich bei meinen bisherigen Studien, obgleich ich Mitosen rother Blutzellen in verschiedensten Stadien und Phasen zu beobachten

Gelegenheit hatte, niemals gefunden. Auch müsste man ja erwarten, auf Zeichen fortgeschrittener Theilung zu stossen, bei der die eine, grössere Hälfte Hb-arm (wohl auch polychromatophil), die kleinere Tochterzelle Hb-reich wäre. Bleibt man aber auf dem Boden der Lehre von der Aequations-Theilung, und sucht man zu erklären, wie es kommt, dass die beiden entstandenen Tochterzellen im ausgewachsenen Zustande nicht mehr die ursprüngliche Grösse der Mutterzelle erreichen, so wären hier zwei Möglichkeiten zu erwägen: einmal können gewisse Zellen plötzlich zu sehr schnell auf einander folgenden Theilungen, d. h. zur Proliferation angeregt werden, in dem Sinne, dass die Tochterzellen sich schon wieder zu theilen anfangen, bevor sie selbst ganz ausgewachsen und herangereift sind. Es würde dann fast simultan und gleichsam explosiv, durch eine Art luxuriirender Dissemination eine ganze Brut von kleiner und immer kleiner werdenden Zellen abgesetzt werden. Auch den Thierzüchtern ist es eine durchaus geläufige Thatsache, dass durch Ueberzüchtung, d. h. durch zu häufige Inanspruchnahme der elterlichen Germinations-Apparate, mit der Zeit immer kleinere und mehr verkümmerte Individuen erzielt werden, welche auch ihrerseits selbst kein hohes Alter und keine eigentliche Reife erlangen, da jene Apparate nicht Zeit gehabt haben, sich zu erholen und genügend geweblich zu repariren. Auch sonst pflegen gewisse, auf niederer Entwickelungs-Stufe stehende Thierclassen, welche sich zur Art-Erhaltung im schweren Daseinskampfe sehr üppig, oft und reichlich vermehren, zwar sehr viele, aber ihrerseits auch wieder unvollkommen entwickelte Junge zur Welt zu bringen (Amphibien, Nager, Beutler), während hochdifferenzirte, besser geschützte Organismen im Ganzen seltener, und dann auch nur sehr wenige, dafür aber dann auch gleich höher entwickelte und mehr ausgetragene Junge zeugen. Schliesslich aber, bei ganz hoher Differenzirung, ebenso wie im hohen Alter (bei geistiger Ueberarbeitung u. s. w.) erlischt die physische generative Potenz (vgl. die Nuclein-Armuth in Ganglienzellen) vollkommen.

Nach Virchow[1]) stände dieser vorhin geschilderte Vorgang der überstürzten Zellbildung als Granulation (bei Regeneration, Entzündung und vielleicht auch embryonaler Zellbildung) im

[1]) R. Virchow: Cellular-Pathologie, Seite 431.

Gegensatze zur Hyperplasis (Geschwulstbildung) und zum späteren physiologischen Gewebs- und Organ-Wachsthum, da bei ihr auf den erhöhten Wachsthumsreiz hin stets nur gleich grosse Producte gesetzt werden. Wären nun für unseren Fall die Thatsachen dieser Hypothese entsprechend, so müssten einmal die neu enstandenen kleinen Elemente, wie bei der kleinzelligen „Kern"-Infiltration, nie Altersformen (Kernpyknose, Polymorphose) aufweisen, da sie ja, schon bevor sie die Zeugungsreife ihrer Mutterzellen erlangt haben, sich weiter theilen, und somit eigentlich mit der Zeit mehr und mehr nucleinärmer, als jene erscheinen müssten. Gerade im Gegentheil aber sind unsere kleinen Metacyten die nucleinreicheren und diejenigen, welche viel eher ein physiologisches und durch die Kernstructur stark ausgesprochenes Senium erreichen, wie die früh degenerirenden Protocyten. Gerade die Metacyten erscheinen als wohl specificirte und bei weitem höher differenzirte Gebilde, als die Protocyten; sie machen niemals den Eindruck von durch Anaplasis entdifferenzirten, also indifferenten Granulationszellen. Auch würde das Wesen der Granulation in sich schliessen, dass der üppige Fortpflanzungstrieb bei Fortfall des formativen Reizes aufhört, und dass nun wieder aus den kleinen die früheren grossen Zellen gebildet würden, was ebenfalls unseren Voraussetzungen völlig entgegengesetzt ist.

Um zu erklären, wie die aus indirecter Aequationstheilung hervorgegangenen Gebilde es zu immer höherer Differenzirung bringen und so ihre Mutterzellen an Consistenz, Hb-Reichthum, Nuclein-Vorrath u. s. w. schliesslich überholen, dafür bleibt eigentlich nur eine Möglichkeit übrig.

Wir erinnern uns dabei, dass eine Zelle in ihrer cytogenetischen Entwickelung erst wächst, dann aber wieder kleiner wird, dass sie aber auch neben diesem Entwickelungsgange fortschreitend an Nucleingehalt des Kernes zunimmt. Wir stellen uns nun vor, dass die Mutterzellen sich nicht, wie bei der überstürzten Wucherung, in jugendlicher Unreife und Nuclein-Armuth fortpflanzen, sondern dass gerade im Gegentheil bei einigen zur Differenzirung designirten eine etwas verzögerte Fortpflanzung erst bei oder nach der höchsten Reife stattfindet, wenn nehmlich die jetzt nucleinreichen Zellen wieder beginnen, kleiner zu werden.

Unter diesen Umständen wird thatsächlich der jeweilige, von der Mutterzelle im Laufe ihrer eigenen cytogenetischen Entwickelung erworbene und im Augenblicke der Fortpflanzung bestehende Differenzirungs-Zustand als solcher auf die Tochterzelle übertragen, welche dann aber, ihrerseits sich in der eben angedeutenden Weise fortentwickelnd, einen höheren Ausbildungsgrad, als die Mutterzelle, erwerben muss, der nun in gleicher Weise seinerseits wieder weiter vererbt und mehr und mehr vervollkommnet wird. Indem auf diese Weise stets die Tochterzelle einen immer kleineren, dafür aber nucleinreicheren und consistenteren Habitus als die Mutterzelle erhält, müssen schliesslich typische kleine Lymphocyten, Normocyten u. s. w. gebildet werden. Dies geht aber nicht ad infinitum so fort, ebensowenig, wie die Bäume in den Himmel wachsen, sondern hier macht der Process Halt, und nun, nachdem die erstrebten, bezw. determinirten Eigenschaften erworben sind, greift statt einer hinausgeschobenen Theilung der Modus einer normalen, adaequaten rechtzeitigen Fortpflanzung Platz, und die erworbenen Art-Merkmale werden nun constant erhalten und der Nachkommenschaft überliefert, ohne dass eine weitere Variation derselben stattfindet. So werden in früheren Bildungs-Epochen, wo das Wachsthum und der Fortpflanzungstrieb noch stärker ist und der formative Reiz noch indifferenteres und bildungsfähiges Material antrifft, meist gross werdende und und stark wachsende Zellen geschaffen. Die Megalocyten und grossen Lymphocyten proliferiren. Das rothe Mark ist ein Granulationsgewebe. Später, wo der Organismus schon differentere Eigenschaften erworben hat, ist sowohl der Theilungs- wie der Wachsthumstrieb ein geringerer. Die Zellen wachsen langsamer, bleiben kleiner und ruhen länger. Der häufig zu erhebende Befund von mittelgrossen, sich theilenden Zellen mit ziemlich chromatinreichen Kernen (Zwischengliedern), von denen man oft, da bei der Theilung der Kern-Charakter sehr verwischt wird, nicht sagen kann, ob Myelocyt oder Leukocyt, Megalocyt oder schon Normocyt vorliegt, spricht vielleicht ebenso für diese unsere Annahme, wie die Thatsache, dass es oft auch von ruhenden mittelgrossen Zellen mit mittlerem Nucleinvorrath äusserst schwer ist zu sagen, ob noch grosser oder

schon kleiner Lymphocyt, junger kleiner Megalocyt oder junger grösserer Normocyt, vorliegt. Dass solche „Zwischenformen“ nicht im Sinne von directen „Uebergangsbildern“ [1]) zu deuten sind, ist früher des Weiteren erörtert worden [2]).

(Schluss folgt.)

---

# II.

## Ueber Geschwülste der Dura mater.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich.)

Von

Dr. Felix Engert in Berlin.

Relativ selten erregen Geschwülste der Dura mater klinisches Interesse; nur der Fungus durae matris, das Sarcom, kommt hierbei in Betracht, und auch hiervon findet man recht spärliche Berichte in der Literatur. Mit der geringen Aufmerksamkeit, die man vom praktischen Standpunkt aus diesen Geschwülsten entgegenzubringen hat, stimmt ihre theoretische Bedeutung nicht überein. Insbesondere sind jene eigenartigen Neubildungen, die als Psammome bekannt sind, vielfach Gegenstand theoretischer Betrach-

[1]) S. Askanazy hält die lymphocytenartig schmalleibigen Normocyten mit structurirten Kernen für „Uebergangszellen“ von Megalocyten zu Normocyten mit breiterem Zellleib und pyknotischen Kernen. Wir halten sie für junge Normocyten und unterscheiden auch bei den Megalocyten junge von alten Formen. In beiden Arten geht die cytogenetische Alterung in gleicher Weise vor sich, indem die junge Zelle erst wächst, indem der Leib sich verbreitert und dann der Kern sich verkleinert. Bei den Normocyten ist der junge Kern schon von Anfang an plumper und nicht so zierlich, wie bei den Megalocyten, bei denen wiederum der alte Kern nie pyknotisch wird.

[2]) Vgl. die besonders instructiven Abbildungen Theodor's (Arch. f. Kinderheilkunde, Heft 3, 1900, XXVIII), die junge und ältere Megalocyten (Fig. 11 u. 12), junge und ältere grössere Normocyten (1, 4, 13, 14), junge und alte kleine Normocyten, Microcyten (22 b, 7, 9) neben einander darstellen.

tungen gewesen. Dabei hat man freilich das Hauptgewicht weniger auf den Tumor als solchen gelegt, sondern mehr auf die darin vorkommenden, charakteristischen Verkalkungen, die auch sonst ab und zu als Gehirnsand auf der Dura-Innenfläche vorkommen. Da dies als etwas der Dura Specifisches erscheint, so dürfte es wohl gerechtfertigt sein, die Dura-Neubildungen zusammenfassend von einem einheitlichen Standpunkt aus zu betrachten.

Sie sind nicht so selten, als man das anzunehmen geneigt ist. Ich untersuchte bei jeder Section genau die Dura-Innenfläche in diesem Sinne und hatte durchnittlich bei jeder 5.—6. Leiche einen Erfolg. Am Schlusse hatte ich 25 Tumoren; ein Theil derselben war mir von Herrn Prof. Ribbert zur Verfügung gestellt worden, wofür ich auch an dieser Stelle bestens danke.

Der Sitz dieser Neubildungen ist sehr unregelmässig, doch scheint die Dura der Convexität bevorzugt zu sein. Ebenso ist die Grösse ziemlich schwankend. Von stecknadelkopfgrossen, leicht zu übersehenden Erhebungen bis zu bohnengrossen oder manchmal auch flachen, 10pfennigstück grossen Gebilden sah ich alle Uebergänge. Aehnlich verhält sich auch die Consistenz; meist sind sie derb, oft aber wieder ganz weich, mit unebener, höckeriger, krümliger Oberfläche. Es scheint dies ja auch selbstverständlich, wenn man die mikroskopischen Bilder studirt: hier das faserige Fibrom, dort das Sarcom und Psammom, und dazwischen eine Reihe von Tumoren, bei denen bald der bindegewebige, bald der rein zellige Antheil überwiegt. Es sind dies die als Endotheliome der Dura beschriebenen Geschwülste.

Wie auf diese Weise bereits angedeutet, kann man im Allgemeinen 4 Gruppen dieser Geschwülste unterscheiden, die aber, wie ich gleich vorausschicken will, in keiner Weise scharf von einander getrennt sind.

Da sind erstens die Fibrom-artigen Tumoren anzuführen. Ich weiss nicht, ob es Zufall war, dass fast alle meine kleinsten Geschwülste zu dieser Gruppe gehörten. Vielleicht lassen die weiteren Untersuchungen doch eine Erklärung zu. Mit dem gewöhnlichen Fibrom theilen sie den Charakter ihres Baues und ihre scharfe Abgrenzung vom Mutterboden, unterscheiden sich aber in 3 Punkten von demselben. Das Auf-

fälligste ist in erster Linie der Gehalt an den erwähnten Verkalkungen. Allerdings habe ich sie gerade bei dieser Gruppe am wenigsten zahlreich gefunden. Je kleiner der Tumor war, desto weniger Sandkörner waren darin anzutreffen; sie können sogar ganz fehlen. In meinem grössten Fibrom waren sie relativ zahlreich, meist kugelige Formen. Fast durchweg traf ich hier ganz verkalkte Gebilde mit scharf ausgeprägter Schichtung. Die später noch zu besprechenden Vorstadien der Sandkorn-Bildung fehlten vollkommen; vielleicht ist dies zugleich ein Hinweis, dass auch der Tumor das Product einer Differenzirung ist, dessen Vorstadien nicht mehr oder nur in Spuren zu erkennen sind.

Ferner sind diese Fibrome sehr zellreich; es ist ja auch eine bekannte Thatsache, dass sich fast alle Geschwülste der Dura hierdurch auszeichnen. Doch ist es deshalb nicht weniger auffällig. Denn wenn man sie, — wie die Fibrome überhaupt —, vom Bindegewebe ableitet, wird es nicht recht verständlich, warum das derbe, kern- und gefässarme Dura-Gewebe durchweg solche Tumoren produciren soll. Es entspricht dies nicht der allgemeinen Regel, wonach kernarmes Gewebe im Allgemeinen auch kernarme Neubildungen liefert, und umgekehrt. Natürlich gilt dies nur in den Grenzen dieser gutartigen, fibrösen Geschwülste.

Endlich findet man fast durchweg in allen Fibromen eigenthümliche Zellen, die gar nicht in dieses Bild hineinpassen. Sie haben grosse, platte Zellleiber von meist polygonaler Form, die jedoch auch einen oder mehrere Ausläufer aufweisen können. Vielfach ist der Zellleib gar nicht sichtbar, und nur die Kerne treten als grosse, blasse, feingekörnte Gebilde von ovaler bis runder Form hervor. Manchmal sind sie spärlich; meist aber findet man sie, in Haufen liegend, in grosser Zahl. Gerade dies schliesst auch einen Beobachtungsfehler (Lymphgefäss-Endothelien) aus. Noch unwahrscheinlicher wird dies, wenn man die Umwandlungs-Fähigkeit dieser Zellen ins Auge fasst. Besonders an der Basis des Tumors liegen sie, die jetzt nur einen etwas längeren, schmäleren, immer aber noch ovalen Kern mit nunmehr etwas dunklerer Färbung aufweisen, in Bindegewebsfasern eingeschlossen, nach ihrer Lage also den

ächten Bindegewebszellen vollkommen entsprechend. Zwischen diesen beiden noch als zusammengehörig erkennbaren Extremen giebt es eine Reihe überleitender Nuancirungen.

Viel deutlicher treten diese Zellen bei der 2. Gruppe in den Vordergrund. Haufen derselben von ganz unregelmässiger Gestalt und Grösse, worin die Zellen vielfach ohne erkennbare Intercellular-Substanz aneinanderliegen, sind abgegrenzt durch eine bindegewebige Gerüstsubstanz. An vielen Stellen verliert jedoch diese Scheidung so sehr an Deutlichkeit, dass man die beiden zusammensetzenden Theile nicht mehr von einander trennen kann. Dies ist nur dadurch möglich, dass Uebergänge stattfinden vom Charakter der eingeschlossenen Zelle zu dem des Gerüstes. Dies bestätigt sich auch dadurch, dass man mitten in dem Stützgewebe Partien findet, welche diese Umwandlung zeigen. Andererseits kann dem ganzen Stützgewebe der Charakter des fertigen Bindegewebes fehlen und dieses kann sich vollkommen aus solchen Uebergängen zusammensetzen. Es geht daraus hervor, dass man es mit einer und derselben Zellart zu thun hat, die aus irgend welchen Gründen in einzelnen Theilen des Tumors bindegewebigen Charakter angenommen hat. Ist dieses Umwandlungs-Bestreben allgemein, so können die Zellen ganz verschwinden, oder sich nur mehr in Spuren, theils verändert, theils unverändert, erkennen lassen. So müssen Geschwulstformen zu Stande kommen, die zur 1. Gruppe überführen, bezw. ihr angehören.

Es kann diese Neigung aber auch ganz fehlen. Die Geschwulstzellen wuchern dann ohne bestimmte Tendenz ausserordentlich lebhaft fort. Man erhält so sarcomatöse Tumoren, die, abgesehen von dem grossen Zellreichthum, ausgezeichnet sind durch die regellose Lagerung der Zellen. Dabei kannn ihnen trotzdem jede klinische Bösartigkeit fehlen. Auch hier ändert sich die Geschwulstzelle, indem sie meist kleiner wird und einen mehr runden Kern erhält. Dies ist die 3. Gruppe.

Die 4. Gruppe ist weitaus die interessanteste; es sind dies die angiomähnlichen Formen. Die sehr zahlreichen Gefässe sind für die Gestaltung des Tumor bestimmend geworden. Diese Tumoren ähneln in hohem Grade dem Gebilde, das man mit Peritheliom bezeichnet hat. Allenthalben haben sich die Zellen, die vielfach

noch gut ihre Ausgangsform erkennen lassen, um die Gefässe gruppirt. Je länger sie in dieser neuen Situation verharrt haben, desto mehr ändert sich ihre Gestalt. Man kann dies manchmal an dem perivasculären Zellenmantel verfolgen, indem man, von der Peripherie nach dem Gefäss zu gehend, immer länger gestreckte Zellen mit schmäler werdenden Kernen findet. Man trifft diese Bilder im Längs- und Querschnitt; dabei sind oft kleinere und grössere Gruppen von Gefäss-Querschnitten sehr deutlich von längsgetroffenen Partien abgegrenzt. Falls das oft sehr enge Lumen durch Endothelien verdeckt wird oder, — wie wir noch sehen werden —, ganz fehlt, erhält man den Eindruck von Zellkugeln. Nun setzt sich ein Tumor nur aus solchen zusammen. Es ist ein typisches Psammom ohne Verkalkung.

Die Abgrenzung der Zellkugel-Haufen leitet zu Gruppe 2 über. Die Tendenz der Zellen zur Gefäss-Anlagerung kann auch weniger ausgesprochen sein; sie bilden dann wirbelartige Figuren, als deren Centrum manchmal ein Gefäss zu erkennen ist. Wenn das auch noch verloren geht, muss der Typus der Gruppe 3 herauskommen.

Es ist demnach klar, dass aus ihren Formen keine scheidenden Grenzen zwischen diesen Tumoren aufzurichten sind. Es ist dies jetzt auch nicht mehr zu erwarten. Denn, wie wir gesehen haben, ist auch das Material, aus dem sie sich aufbauen, das gleiche. Die nunmehr entstehende Frage ist die nach der Natur dieser Geschwulstzelle. Wir haben sie als ein mit oft sichtbarem, meist grossem, polygonalem, manchmal mit Ausläufern versehenem Zellleib ausgestattetes, plattes Gebilde kennen gelernt, dessen heller, granulirter, ovaler Kern sehr grosse Maasse aufweisen kann. Dieses Bild passt auf die Beschreibung, welche man für gewöhnlich den Endothelzellen zu geben pflegt. Dies hat man ja auch längst erkannt, und es wurde die Gruppe 2 deshalb als „Endotheliom“ bezeichnet. Es bleibt daher noch übrig, die Herkunft dieser Endothelien festzustellen. Die Endothelien der Blut- und Lymphgefässe sind leicht auszuschliessen. Man findet sie ja bei diesen Tumoren, wie bei jeder Neubildung, ebenfalls vermehrt; doch ist es schwer einzusehen, wie sie die ihnen gesteckten Grenzen durchbrechen sollten. Keine Beobachtung wies auch nur an-

nähernd darauf hin. Es bleiben also nur noch die Endothelien der Saftspalten des Bindegewebes und die Oberflächen-Endothelien der Dura. Hier wird die Entscheidung wesentlich schwieriger und ist mit Bestimmtheit wohl nicht zu treffen. Die scharfe Abgrenzung der meisten Tumoren gegen die Dura spricht jedoch sehr zu Gunsten der letzteren. Bei dieser Bedeutung der Oberflächen-Endothelien war es von Interesse, etwas über ihre Entwickelungsgeschichte zu erfahren. In den einschlägigen Büchern konnte ich keine genaueren Einzelheiten darüber finden. Meine daraufhin angestellten Untersuchungen an Meerschweinchen-Embryonen ergaben, dass in dem zuerst gemeinsam angelegten Zellenzug, aus dem sich später Dura und Arachnoides entwickeln, zu einer gewissen Zeit Spalten auftreten, die den ersten Schritt zur Scheidung in die beiden Blätter darstellen. Ein Hineinwuchern irgend welcher anderer Zellen in diesen Spaltraum ist nicht zu finden; vielmehr sind die nach der Spaltung oberflächlich gelagerten Bindegewebszellen als die späteren Oberflächen-Endothelien anzusehen.

Somit haben wir die Geschwulstzelle kennen gelernt und die Zusammengehörigkeit dieser Tumoren darzustellen versucht. Gerade hierauf weist noch ein anderer wichtiger Punkt hin. Es ist sehr auffallend, dass sämmtliche Tumoren eines Organes, so verschieden sie auch in ihrem Bau und Verhalten sein mögen, einen gemeinsamen, sonst fast nirgends anzutreffenden Zug besitzen. Ich meine die Sandbildungen in ihnen. Vielleicht lassen sich aus der Genese der Verkalkungen, der unsere weiteren Betrachtungen gewidmet sein sollen, neue Schlüsse auf diese Tumoren ziehen. Man hat die Wichtigkeit dieser Dinge von jeher erkannt, und der Herkunft und Entwickelung der Sandkörner stets das Haupt-Interesse entgegengebracht. Dabei hat man von Anfang an die Schwierigkeit der Beurtheilung genügend gewürdigt. Schon Virchow warnt vor einer einseitigen Auffassung der Genese und nimmt die verschiedenartigsten Entstehungs-Möglichkeiten an: der Gehirnsand kann von den Zellen stammen oder von der Intercellularsubstanz; er kann sich aber auch durch einfache Concretion um irgend einen Bestandtheil, z. B. Fibrin, bilden. Den an der Zirbeldrüse und der Tela chorioidea vorkommenden Sand hält er für ganz anderer Art

und nicht hierher gehörig. All' den verschiedenen Bildungsarten legt er als gemeinsame Ursache einen irritativen Vorgang, eine Art chronischer Entzündung zu Grunde, wofür ihm schon der Bau der Körner spricht.

Ich habe die Virchow'sche Ansicht ausführlicher besprochen, weil sie im Allgemeinen das darstellt, was vor und nach ihm über die Genese angenommen wurde. Nur erwärmt sich der eine mehr für diese Entstehungsweise, der andere betont wieder jene mehr. Nur einzelne sind noch hervorzuheben.

Da ist noch vor Virchow Ludwig Meyer, der besonders bei chronisch Geisteskranken an der Oberfläche der Arachnoides Sand fand, den er auf die dortigen Endothelien zurückführt. Rokitansky hält die Gebilde für Verknöcherungen der Trümmer von Nervenröhrchen; Billroth hat die Blutgefässe eine nicht zu verkennende Rolle spielen sehen, deren Wände und Scheiden er verkalken lässt. Cornil und Ranvier gingen noch weiter und hielten die Sandkörner für richtige Phlebolithen, die in den ampullenförmigen Erweiterungen der Gefässe entstehen sollten; sie bezeichneten die Psammôme als Sarcômes angiolithiques. Von den späteren Arbeiten ist, neben denen von Tester, Steudener, Arnold, Bizzozero und Bizzolo, besonders die von Ernst bemerkenswerth; doch auch er nimmt eine mehrfache Entstehungsart an; auf van Gieson-Färbung gaben das um die Gefässe gelagerte Hyalin und das im Bindegewebe liegende eine verschiedenartige Reaction; dieses Hyalin stellt aber eine Vorstufe der Verkalkung dar.

Schon dieser kurze Blick auf die Literatur zeigt, dass man mehrfach eine Betheiligung der Gefässe bei diesen Bildungen wahrgenommen hat. Und dies ist schon bei Betrachtung des fertigen Sandes leicht zu begreifen.

Man findet am häufigsten runde, d. h. kugelige Gebilde; sie sind in allen Grössen vorhanden. Doch nie fand ich solche, die kleiner als Blutkörperchen gewesen wären; die kleinsten Körner, die ich sah, waren mindestens drei bis vier mal so gross. Sie zeigen alle eine deutliche, oft sehr stark ausgeprägte, concentrische Schichtung. Je weiter vorgeschritten die Verkalkung, um so intensiver ist die Schichtung und um so besser die Färbbarkeit. Meist färben sich die peripherischen Ringe stark dunkel,

während das Centrum einen helleren Ton annimmt; doch manchmal ist es auch umgekehrt: dunkles Centrum und helle Peripherie. Fast niemals aber vermisst man diese Differenz.

Neben den Kugeln stösst man sehr häufig auf andere, langgestreckte, spiessähnliche Verkalkungen. Sie stellen aber, trotz ihrer abweichenden Gestalt, principiell nichts Anderes vor. Dies beweist theils ihr Bau, theils Uebergangsformen, denn auch sie bieten die gleichen Erscheinungen: Schichtung und in der Intensität differente Färbung von Centrum und Peripherie. Sehr häufig kommt bei ihnen noch eine dritte, helle, äusserst homogene Schicht dazu. Sie treten in den verschiedensten Gestalten auf: langgestreckte Cylinder, — die helle Mitte täuscht diesen Eindruck vor —, die wieder Seitenäste abschicken oder sich im Verlauf gabeln, um oft mit kolbig aufgetriebenen Enden abzuschliessen. Manchmal legen sich solche lange Spiesse dicht aneinander, so dass man eine breite Kalkplatte vor sich zu haben glauben könnte, würden nicht die dunkler gefärbten Theile die Zusammensetzung noch andeuten. Endlich trifft man ganz kurze Spiesse und Quer- oder Schrägschnitte von langen, so dass eine Scheidung von den im Schnitt getroffenen Körnern nicht möglich ist.

Es ist also kein Zweifel, dass dies keine wesentlich anderen Dinge sind. Somit ist man auch nicht berechtigt, für sie eine andere Genese zu fordern, als für die Kugeln; man darf nicht die einen aus Zellen, die anderen aus Bindegewebsfibrillen sich entwickeln lassen.

Schon diese extremen, fertigen Formen, deren Entstehungszeit weit zurückliegt, können den Weg weisen, auf dem man ihrem Ursprung näher kommt. Diese Differenzirung von Centrum und Peripherie legt die Vermuthung nahe, dass man hier zweierlei Bestandtheile vor sich hat, die beide demselben Process, der Verkalkung, anheimfielen. Dass die Formen am meisten an Gefässe erinnern, habe ich schon oben angedeutet. Wenigstens haben die langgestreckten, verzweigten Spiesse kein anderes Analogon im normalen Gewebe. Ob der Vorgang aber so einfach ist, dass man nur Gefäss-Inhalt und Gefässwand verändert vor sich hat, wie es theilweise angenommen wurde, das lässt sich aus den bisherigen Befunden nicht entscheiden; jedenfalls wären die Kalkkugeln hiermit schwer zu erklären.

Man muss also weiter zurückgreifen und jüngere Formen aufsuchen. Der Verkalkung geht vielfach eine homogene Umwandlung der die Körner bildenden Elemente voraus, die man als hyalin bezeichnet hat. Manchmal kann dadurch die Schichtung verwischt werden; doch ist dies immerhin selten, und man findet daneben deutlich geschichtete Gebilde von sonst gleicher Beschaffenheit. Sowohl die hyalinen, wie die verkalkten Körner enthalten in ihrem Centrum ausserordentlich häufig Zell-Ueberreste. Es sind meist ein bis drei grosse, helle Kerne, manchmal mit starkem Lichtbrechungs-Vermögen, ein Umstand, der den Beginn von regressiven Veränderungen in ihnen anzeigt. Doch auch in einzelnen der concentrischen Ringe haben sich ab und zu Kerne noch erhalten, bald weniger zahlreich, bald in grösserer Menge, je nach dem Alter des Sandkorns. Sie sind meist ganz schmal, langgestreckt und, entsprechend dem Kreise, dem sie angehören, concentrisch gebogen. Schon hierdurch zeigen sie, dass sie sich neuen Verhältnissen angepasst haben. Dies wird noch deutlicher an den peripherisch gelegenen Zellen. Sie sind meist zahlreicher; gegen die nächste Umgebung sind sie wenig oder gar nicht abgegrenzt. Die Zellen schliessen sich auch hier der Tendenz zur concentrischen Lagerung an und platten sich dabei entsprechend ab, so dass die Uebergänge von der Geschwulstzelle zu den beschriebenen Formen in die Augen springen. Ich erinnere hier an das bereits erwähnte Psammom, das aus lauter solchen Zellkugeln bestand. Dass diese letzteren thatsächlich Vorstadien von Sandkörnern sind, erhellt aus einem anderen Tumor, wo daneben, vollkommen analog angeordnet, auch theilweise und ganz verkalkte Kugeln vorkamen.

Alles bisher Gesagte würde noch immer keine Gefäss-Betheiligung nothwendig machen. Dies thun andere Bilder. Im Centrum trifft man häufig noch Ueberreste von Blutpigment, die sich dort auch bei vorgeschrittener Verkalkung erhalten können. Aehnliches hat Steudener gesehen, glaubte aber, gerade dadurch die Virchow'sche Ansicht, dass es sich um Concretionen und Gerinnsel handle, bestätigt zu finden. Ein interessantes Bild, das ich sah, gehört hierher: in der Mitte zwei Gebilde, das eine von der Grösse und Farbe eines rothen Blutkörperchens, das

andere ungefähr ebenso gross, oval, ganz hellglänzend. Sie liegen in einem kleinen Hohlraum, der eingefasst ist von einem homogenen, fast runden Ring von der Breite eines Blutkörperchens. In dem Ring ist an einer Stelle ein hellglänzendes, kleines Körperchen. Nun folgt eine helle Zone, in der einige concentrisch gestellte, ovale Kerne, theils Ueberreste von solchen liegen. Eine breitere homogene Schicht, die gleichsam besät ist mit feinen, sich intensiv färbenden (Kalk-)Krümeln und in sich den Ueberrest eines Kernes birgt, schliesst das Ganze gegen die noch wenig veränderte Umgebung ab. Zahlreiche Zellen, theils mit noch grossem, ovalem, hellem, viele scharf hervortretende Granula führendem, theils mit abgeplattetem und lang ausgezogenem Kern bilden schalenförmige Umhüllungen.

Dieses Bild zeigt schon die Grenze, wo sich Gefäss und Sandkorn berühren. Auch von dem anderen Extrem, dem Gefässe ausgehend, kommt man auf diese Mitte zurück. Hierbei handelt es sich um Bilder aus der vierten Gruppe der Geschwülste. Man denke nur an die Zellmäntel um die Gefässe mit und ohne hyaline Umwandlung, an die verschiedenen Stadien der Zellkugeln mit und ohne Lumen. Hierher gehört auch folgende Beobachtung: in jenem Tumor, wo Haufen von Zellkugeln deutlich von einer Art von Gerüst abgegrenzt waren, war die Gefäss-Vertheilung auffällig. Während in dem Haufen fast kein Gefäss zu finden war, war das abgegrenzte Gewebe sehr gefässreich. Noch interessanter wird die Sache dadurch, dass der Tumor einer Reihe von 6 anderen angehörte, die neben ihm auf derselben Dura sich fanden und die alle sehr zahlreiche Verkalkungen in allen möglichen Formen zeigten.

Diese Zellen um die Gefässe können Veränderungen eingehen, die wir bereits kennen, und es tritt jetzt an ihre Stelle ein homogener Mantel. Er ist oft sehr breit im Verhältniss zum Gefässlumen. Oft zieht ein capillares Gefäss als schmaler Strang zwischen den hyalinen Massen zu seinen beiden Seiten hindurch. Im Querschnitt hat man dann ein eben noch als Gefäss erkennbares Centrum, umgeben von einer homogenen, meist concentrisch geschichteten Masse. In dieser kommt es später zu Verkalkungen: vollausgebildete Sandkörner stellen den psammösen Charakter

der Geschwulst fest. Ich sage dies deswegen, weil bei fehlenden Verkalkungen es nicht möglich ist, eine unterscheidende Grenze gegen die „Cylindrome" zu ziehen, zumal da Cylindrome der Dura mit concentrischer Schichtung in den Hyalinkugeln beschrieben sind. Es besteht gewiss eine sehr nahe Verwandschaft dieser Geschwülste, wofür noch andere Analogien zeugen.

All' die erwähnten Vorgänge um die Gefässe kann man am schönsten an Längsschnitten verfolgen. In dieser Hinsicht ist besonders ein Tumor lehrreich:

Es ist eine theilweise in die Dura hineingewucherte, sehr zellreiche Neubildung. Irgend eine regelmässige Anordnung der Zellen, die bald grössere, blasse, runde bis ovale, bald dunkler sich färbende, schmälere langgestreckte Kerne tragen, fehlt; nur zeigen sie sich öfter zu Körnern geschichtet. Die Geschwulst ist sehr gefässreich. Viele Gefässe sind von einem Mantel homogener, nur ab und zu wenige schmale Kerne enthaltender Substanz umhüllt, der aber bei anderen, dicht daneben liegenden vollkommen fehlt. Eine Ursache dieser Verschiedenheit lässt sich in der Lagerung, der Grösse oder dem Alter der Gefässe nicht finden. Man trifft sie in allen Schnittrichtungen an. Von der ganz homogenen Scheibe bis zur concentrisch geschichteten und verkalkten sind alle Formen vertreten. Ausserordentlich zahlreich sind die verkalkten, in allen Grössen vorhandenen Körner. In dem nach van Gieson behandelten Präparat haben sich die hyalinen Theile roth gefärbt. Man kann dabei alle möglichen Nuancen finden. Dies scheint jedoch unter Anderem besonders von der Schnittrichtung, in der die Theile getroffen sind, abhängig zu sein, da die Rothfärbung, ganz dieser entsprechend, scharf abschneidend einen anderen Ton annimmt.

Die Wichtigkeit der Gefäss-Betheiligung bei diesen Bildungen steht somit ausser Zweifel. Es frägt sich nur, ob es ausserdem nicht noch andere Bildungs-Möglichkeiten gibt. Dass dies zum mindesten für einige Tumoren, z. B. für die ächten Psammome, auszuschliessen ist, habe ich darzulegen versucht. Andererseits sind uns nirgends Bilder begegnet, wo man einen Gefäss-Antheil ausschliessen müsste. Wir haben gesehen, dass als Endproducte die abenteuerlichsten Formen, z. B. ganze Kalkplatten, entstehen

können, abgesehen davon, dass die fertigen, verkalkten Gebild für die Beurtheilung der Genese nicht hinreichend sind. E hat sich also die im Anfang ausgesprochene Ver muthung bestätigt, dass sie sich aus zwei Bestand theilen aufbauen: dem Gefäss und der Geschwulstzelle Auch hier hat diese ihre grosse Umwandlungs-Fähigkei gezeigt. Daneben hat ihre grosse Neigung zur Schich tung um die Gefässe für die Sandbildung ausschlag gebende Bedeutung. Unter besonders günstigen Verhältnissen — mögen sie in der Art des Wachsthums des Tumors liegen oder in einem activeren Verhalten der Zellen —, giebt schon die erste Anlage einer Gefäss-Sprosse Veranlassung zur Grup pirung der Zellen um dieselbe. Es ist dann gar nicht noth wendig, dass man in dem daraus entstehenden Product, de Zellkugel, einen Gefässüberrest findet. Es kann der noch solide Zapfen, der die erste Gefässanlage darstellt, das Centrum bilden und abgeschnürt werden. Die directe Beobachtung dieser letzten Vorgänge ist jedoch ziemlich schwierig; ich sah viele Bilder welche gewiss so gedeutet werden können, aber bei dem grossen Zellreichthum der Geschwülste und dem grossen Proliferations Streben der Gefässe sind diese Beobachtungen nicht unanfechtbar.

Ich hatte gehofft, diese Verhältnisse vielleicht in einem Gewebe sicher stellen zu können, wo diese erschwerenden Umstände wegfielen. Daher zog ich die Tela chorioidea mit in die Untersuchungen herein. Aber wie schon Andere, bekam auch ich hier keinen Aufschluss. Ich hatte mir gedacht, dass die dortige, die Gefässe einsäumende Epithelschicht Sandkörner bildete. Eine Betheiligung dieser Zellen ist aber sicher ausgeschlossen. Ueberall lagen sie in einfacher, höchstens doppelter Schicht ruhig um die Gefässe, niemals konnte ich an ihnen irgend welche Gestalts-Veränderung nachweisen. Sie kommen also nicht in Betracht. Ob hier vielleicht die Endothelien der perivasculären Räume betheiligt sind, lässt sich an dem nur verkalkt vorzufindenden Sande nicht mehr nachweisen.

Die Entwickelung des Tumoren-Sandes ist uns also ein neuer Beweis geworden für die aufgestellte Behauptung der Herkunft dieser Tumoren von den platten Zellen der Dura-Oberfläche.

Wir haben hier die gleichen Zellen mit derselben Veränderlichkeit gefunden. Hiermit ist es aber auch klar geworden, dass man den bisherigen Begriff des „Endothelioms“ fallen lassen muss. Wir haben die grosse Labilität der Geschwulstzelle kennen gelernt, wie aus ihr einerseits weiche, zellreiche Tumoren von Sarcom-, manchmal sogar von Carcinom-Charakter hervorgehen können, wie andererseits der ursprüngliche, bindegewebige Charakter der Zelle wieder zum Vorschein kommen und zur Bildung derber, fibröser Tumoren Veranlassung geben kann. Wir haben zwischen beiden Extremen Uebergänge und Variationen gesehen, für deren Gestaltung die Gefässe von ausschlaggebender Bedeutung waren, deren Wichtigkeit auch bei den Sandbildungen offenbar war. So handelt es sich also um eine in sich geschlossene, aber im Einzelnen variable Tumoren-Gruppe.

Wie das „Endotheliom“, hat somit auch der Begriff der Endothelzelle keine Berechtigung, so weit man darunter eine besonders charakterisirte Zellart verstehen will. Es ist ursprünglich eine gewöhnliche Bindegewebszelle, die durch ihre Function der Oberflächen-Lagerung manche Eigenschaften des Epithels, theils in Gestalt, theils in der Neigung zu jener eigenartigen Schichtenbildung, welche ein Analogon der Caucroidperlen darstellt, angenommen hat. Dies ist aber nichts Feststehendes; zu jeder Zeit kann es ihr durch besondere Umstände wieder verloren gehen, und sie kehrt dahin zurück, woher sie gekommen ist.

Was die Bezeichnung der Geschwülste der Dura betrifft, so ist es nicht ohne Belang, dass wir sie als eine Art von geschlossener Einheit erkannt haben. Und wie das Adenom der Leber etwas ganz Anderes darstellt, als das Adenom der Niere, wovon man sich erst durch die Bezeichnung des Organs eine Vorstellung machen kann, so darf man auch nur von einem „Psammom der Dura“ reden. Der Name „Psammom“ lässt sich im Virchow'schen Sinne für jede sandführende Geschwulst bei-

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF

behalten, wobei die hervorragendste Eigenschaft der aufbauenden Zellen den Gattungsnamen bedingt, der durch eine Art-Bezeichnung noch zu erläutern ist.

Zum Schlusse sage ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Ribbert, für die Anregung und Unterstützung bei dieser Arbeit meinen besten Dank.

# III.

## Das Psammom

von

Rudolf Virchow.

Als ich für eine bis dahin vernachlässigte Geschwulstform den Namen Psammom vorschlug, — es geschah in einer Vorlesung am 7. Februar 1863, vgl. meine „Geschwülste", Bd. II, S. 106 —, war ich mir wohl bewusst, dass dieser Name leicht missdeutet werden konnte, auch wenn man ihn nicht über das Gebiet der Hirngeschwülste hinaus ausdehnte. Ich gab daher ausführliche Anleitung zu einer wissenschaftlichen Scheidung der verschiedenen, mit Sandbildung verbundenen Hirnerkrankungen, und ich denke, sie könnte noch jetzt genügen, um Missverständnisse zu vermeiden. Dazu gehörte freilich, dass jemand, der meinem Vorgange folgen wollte, meine Ausführungen lesen oder vielleicht sogar studiren musste. Aber die Beschäftigung mit so alten Publikationen gehört nicht zu den Gewohnheiten der jetzigen Zeit, und ich habe daher mit gewiss anzuerkennender Geduld 37 Jahre gewartet, während welcher eine immer zunehmende Confusion über das Psammom sich in der Literatur ausgebreitet hat. Diese Geduld wird verständlich sein, wenn ich bekenne, dass ich mich nicht verpflichtet fühlte, die Fehler Anderer anhaltend zu controliren und zu corrigiren. Indess Alles hat sein natürliches Ende und so ist es auch mit meiner Geduld.

Ich beginne meine Bemerkungen mit der Wiederholung der

kurzen Sätze, welche ich im Anfange meiner Vorlesung aufstellte (a. a. O. S. 108):

> „Nicht alle Geschwülste oder geschwulstartigen Heerde im Gehirn, welche sandartige Gebilde enthalten, dürfen in dieselbe Kategorie versetzt werden.“ „Hier meine ich nur solche Geschwülste, in denen die sandartigen Massen den normal am Gehirn der Erwachsenen vorkommenden analog sind. Man kann zweierlei Kategorien davon unterscheiden. Entweder nehmlich liegt der Sand im Innern von Bindegewebsbündeln, oder er liegt mehr lose in und zwischen den Theilen, so dass die einzelnen Körper desselben leicht zu isoliren sind.“

Ich erwähnte dann das Vorkommen von Sand in epithelialen Zellen der weichen Hirnhaut, fügte aber ausdrücklich hinzu: „Die Geschwulstform, von der ich hier handle, ist aber unzweifelhaft nicht eine epitheliale, sondern eine bindegewebige“ (ebenda S. 112). Zur Warnung setzte ich hinzu: „Aber freilich giebt es auch eine sandhaltige Epithelialgeschwulst an denselben Gegenden, welche zuweilen sehr ähnlich erscheinen kann, zumal wenn gleichzeitig mit den verkalkten Zellen auch verkalkte Bindegewebsbündel vorhanden sind.“

Meine Nachfolger fühlten sich nicht verpflichtet, diese Warnung zu beachten. Sehr bald ist es dahin gekommen, dass die Hauptaufmerksamkeit sich auf solche Epithelialgeschwülste oder, wie man jetzt sagt, Endotheliome wandte, also gerade auf solche Bildungen, die ich nicht Psammome nannte. Es wäre vielleicht richtiger gewesen, wenn ich diese Bildungen ausführlicher erörtert hätte. In der That hatte ich auch diese Absicht; wenn dies nicht geschah, so erklärt es sich aus dem Umstande, dass ich aus mancherlei Gründen die sämmtlichen Epithelialgeschwülste, einschliesslich der Krebse, in einer späteren Vorlesung besprochen hatte. Diese Vorlesung ist noch jetzt nicht zum Druck gelangt; ich habe immer gehofft, das noch nachträglich auszuführen. Um jedoch nicht eine neue Veranlassung zu Missverständnissen zu geben, will ich ausdrücklich erklären, dass mir schon damals Fälle wohl bekannt waren, in denen eine Verkalkung von epithelialen und selbst von epidermoidalen Zellen

in grösserem Massstabe zu Stande gekommen war. Aber ich hätte nicht vermuthet, dass jemand ein verkalktes Cancroid für ein Psammom ansehen oder ein verkalktes Endotheliom zu den bindegewebigen Geschwülsten rechnen würde. So viel Rücksicht auf das historische Recht durfte ich wohl voraussetzen, dass man meine Bezeichnung nicht auf Gebilde ausdehnen würde, die ich ausdrücklich aus der Gruppe der Psammome ausgeschlossen hatte.

Dieser Fehler ist ebenso gross, als wenn man alle diejenigen Processe am Gehirn und seinen Häuten, bei denen starke Sandbildungen vorkommen, ohne dass sich dabei eine Geschwulst entwickelt, zu den „Sandgeschwülsten" ziehen wollte. Von Anfang an habe ich eine Pachymeningitis arenosa unterschieden (a. a. O. S. 117); sie erschien mir um so wichtiger, als sie zuweilen mit Psammom verbunden ist und dadurch die Deutung der Entstehung als eines irritativen Processes gestützt wird. Das Vorkommen einer Peritonitis arenosa (das. S. 119) schliesst sich hier an.

Die Sandbildung als solche, gleichviel, ob sie an Zellen geknüpft ist oder ausserhalb von Zellen geschieht, ist eine Concretion, welche die Infiltration von Kalksalzen voraussetzt. Denn die Sandkörper entstehen nicht nach Art organischer Bildungen, sondern nach Art physikalischer Concretionen. Daher wird auch die Beantwortung der Frage, ob eine Sand führende Bildung der epithelialen oder der bindegewebigen Reihe angehört, nicht durch die Beschaffenheit der Sandkörper, sondern durch die Natur der präexistirenden Gewebstheile bestimmt. Wer dies im Auge behält, wird keine Irrthümer in der Diagnose begehen.

# IV.

## Ueber die Thymus-Dämpfung.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)
Von
Robert Blumenreich.
(Hierzu Tafel I und eine Text-Abbildung.)

Die Frage nach einer „Thymus-Dämpfung“ hat bisher im Allgemeinen eine recht stiefmütterliche Behandlung erfahren; ich spreche mit Absicht von „einer“, nicht von „der“ Thymus-Dämpfung, weil ihr Vorkommen theilweise ganz geleugnet, theilweise nur hier und da flüchtig erwähnt wurde, ohne dass jedoch eine begrenzte oder bestimmte Form anerkannt wurde. Man wusste nicht recht, ob eine bei Kindern vorhandene Dämpfung, die sich von der Incisura sterni auf das Manubrium, dessen Seiten ungleichmässig überragend, bis zur zweiten, dritten oder vierten Rippe erstreckte, einem Tumor des Mediastinum anticum, einem Aneurysma, geschwollenen Bronchialdrüsen, oder der Thymus zuzuschreiben sei, weil die Beziehung zwischen dem physikalischen und dem anatomischen Befunde bisher nicht hinreichend erforscht worden ist. Zwei Autoren allein haben sich mit der Frage der „Thymus-Dämpfung“ eingehender beschäftigt, Sahli[1]) und Hennig[2]); ersterer namentlich giebt genauere Daten über sie an und bezieht sich auf Untersuchungen, die er an lebenden Kindern in seiner Klinik anstellte: es spricht wohl am Besten für die grosse Genauigkeit seiner Angaben, dass seine nur am Lebenden vorgenommenen Versuche durch die in dieser Arbeit niederzulegenden Beobachtungen an der Leiche fast in den meisten Punkten bestätigt wurden. Aber auch er erkennt an, dass nur eine Prüfung der gewonnenen Resultate durch die Leichen-Untersuchung die Frage nach einer Thymus-Dämpfung

[1]) Sahli: „Die topographische Percussion im Kindesalter.“ Bern 1882.
[2]) Hennig: „Die Krankheiten der Thymusdrüse“, Leipzig 1893, in Gerhardt's Handbuch der Kinderkrankheiten.

richtig entscheiden könne.[1]) Die Wichtigkeit einer solchen Untersuchung erhellt wohl am Besten daraus, dass sie neben einer exacten Begründung des Begriffes „Thymus-Dämpfung" auch die Möglichkeit böte, eine Differential-Diagnose zwischen Thymus-Dämpfung und den oben genannten Affectionen des Thorax-Innern zu stellen. Auf Veranlassung von Herrn Dr. Oestreich habe ich deshalb die Frage nach der „Thymus-Dämpfung" zum Gegenstand dieser Arbeit gemacht.

Die Methodik der Untersuchung soll weiter unten geschildert werden; hier möchte ich nur einige Bemerkungen, welche die Uebersicht über das Ganze betreffen, vorausschicken.

Ich habe mich zum grösseren Theil mit Leichen-Material beschäftigt, die Kinder percutirt, die in der Thymus-Gegend vorhandene Dämpfung festgestellt, das Sternum herausgenommen, den nun vorliegenden Situs aufgezeichnet, und aus dem Vergleich der Dämpfungs-Figuren mit dem Situs meine Resultate gewonnen. Die erhaltenen Resultate sind also insofern als absolut sichere zu bezeichnen, weil die an dem uneröffneten Thorax angestellte Untersuchung sofort durch die wenige Minuten später vorgenommene Eröffnung des Thorax controlirt und objectiv aufgezeichnet worden ist, „objectiv" deshalb, weil ich mich zum Zweck einer genau senkrechten Projection der Dämpfungs-Figur und des Situs auf eine Glasplatte, — auf Anrathen von Herrn Dr. Kaiserling, — eines Diopters bediente, so dass jede Subjectivität der Uebertragung ausgeschlossen wurde. Daher möchte ich an dieser Stelle Folgendes betonen: Die Resultate anderer Untersuchungen, die sich mit dieser Frage beschäftigen, mögen andere sein, deshalb wird aber in den Hauptpunkten nichts an den aus dieser Arbeit sich ergebenden Folgerungen geändert werden können, da es keine zuverlässigeren Resultate giebt, als die durch den Leichenbefund controlirten. Diesen Punkt hebe ich gerade deswegen hervor, weil bisweilen

[1]) Sahli sagt wörtlich (S. 175): „Sicherheit in diesem schwierigen Gegenstand (d. h. der Thymus-Dämpfung) wird aber, meiner Ansicht nach, erst erlangt werden, wenn eine grössere percussorische und anatomische Untersuchungsreihe mit Vergleichung der intra vitam und post mortem constatirten Befunde vorliegt, die ich nicht zu bieten vermag.

andere Herren, die ich zu percutiren bat, keine Dämpfung erhielten, da sie bei der Percussion zwei Maassnahmen ausser Acht liessen, deren Wichtigkeit bei Bestimmung oberflächlicher Grenzen Sahli[1]) wiederum in der letzten Auflage seiner „Klinischen Untersuchungs-Methoden“ nachdrücklichst betont, nehmlich: 1) „leise zu percutiren, 2) das Plessimeter oder den statt des Plessimeters dienenden Finger der linken Hand sehr leise und ohne erheblichen Druck, womöglich auch nur durch die eigene Schwere, wenn auch unter vollständigem Contact mit der Körper-Oberfläche,. aufzusetzen.“[2])

Die Thymus ist bekanntlich durch lockeres Binde- und Fettgewebe mit der Innenseite des Sternum so verbunden, dass sie bei der Herausnahme desselben mit dem Messer von ihm getrennt werden muss; sie ist ein ganz oberflächlich gelegenes Organ. Zur Bestimmung der Grenzen eines derart gelegenen Organs dient die „oberflächliche Percussion“, und da die Thymus compact, nicht lufthaltig ist, so giebt die über diesem oberflächlich gelegenen, luftleeren Organ ausgeübte Percussion eine absolute Dämpfung, mithin eine oberflächliche Dämpfung, zu deren richtiger Ermittelung die zwei oben genannten Bedingungen ganz unerlässlich sind. Seitlich grenzt die Thymus an die Lungen, daher sind die Verhältnisse ähnlich, wie bei der Herzdämpfung. Hinter der Thymus liegen die grossen Gefässe und die Trachea, welche letztere beim Fehlen der Drüse ihren Schall deutlich hervortreten lässt. Ist die Thymus klein und auch im Dicken-Durchmesser wenig entwickelt, so erhält man keinen ausgesprochen gedämpften Schall, wohl aber eine deutlich wahrnehmbare Abdämpfung in der Percussionshelle, die von dem Schall des übrigen Sternum und dem Lungenschall scharf unterscheidbar und abgrenzbar ist. Lässt man die beiden oben erwänten Forderungen ausser Acht, so erhält man keine Dämpfung, sondern entweder einen lauten, oder sogar einen tympanitischen Schall, weil durch starkes Percutiren die Erschütterung sich weit über die Grenzen, die man bestimmen will, fortpflanzt, namentlich auf Trachea und Lungen. Dazu kommen noch zwei

[1]) Sahli „Klinische Untersuchungs-Methoden“, S. 160/161.

[2]) Vgl. auch E. Krönig: Zur Topographie der Lungenspitzen und ihrer Percussion, Berl. klin. Wochenschrift, 1889, No. 37.

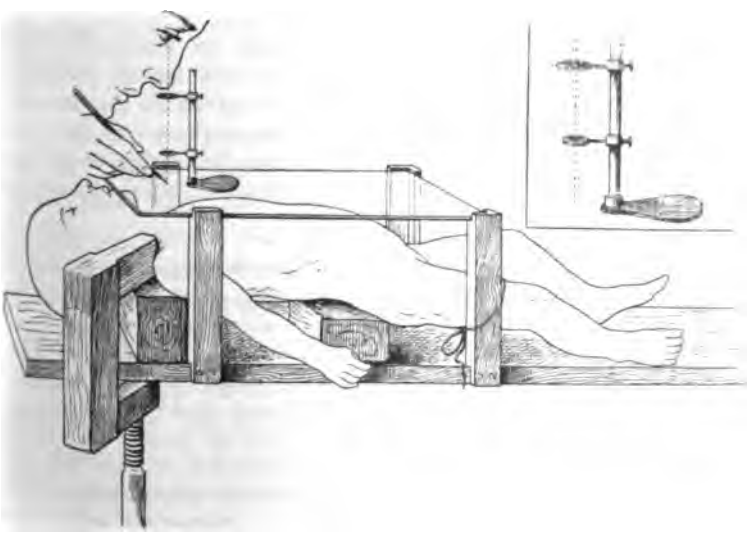
Momente, welche auf die Erzeugung dieses lauten Schalles begünstigend einwirken, nehmlich einmal der geringe Umfang des kindlichen Thorax, zweitens der geringe sterno-vertebrale Durchmesser der Thymus, die in den von mir beobachteten Fällen im Durchschnitt nie mehr als 6 bis 9 Millimeter aufwies. Ausserdem ist die Plessimeter-Wirkung des Sternum zu berücksichtigen, indem „dieser Knochen bekanntlich, wie ein grosses Plessimeter, mehr oder weniger als Ganzes schwingt, und die Erschütterung weit in die Fläche fortleitet.“[1]) Da jedoch diese Plessimeter-Wirkung des Sternum nur eine beschränkte und bei leisem Percutiren fast ganz ausschaltbar ist, und da das Brustbein der Thymus unmittelbar aufliegt, so wird, wie ich aus Erfahrung versichern kann, die Bestimmung einer „Thymus-Dämpfung“ möglich. Die durch starkes Percutiren verursachte Hervorbringung eines tympanitischen Schalles ist bei der nahen Lage der von der Thymus nur durch die grossen Gefässe getrennten Trachea leicht erklärlich. Ich habe mich stets der Finger-Finger-Percussion bedient und, bei leisem Percutiren, die vor der Eröffnung der Leiche gewonnene Dämpfungs-Figur durch den Situs der Thymus nach der Eröffnung fast immer bestätigt gesehen, obgleich auch einige wenige Male etwas grössere Fehler vorkamen und ich auch nicht verschweigen will, dass mich in einem Falle meine Methode völlig im Stiche liess; doch dürfte dafür vielleicht als Entschuldigung dienen, dass diese Fehler am Beginn der Untersuchung, als ich mich noch nicht völlig hineingearbeitet hatte, vorkamen.

Um mich nun aber gegen den Vorwurf zu vertheidigen, der mir, falls ich bei dieser Art der Untersuchung stehen geblieben wäre, mit Recht hätte gemacht werden können, nehmlich, dass die an der Leiche gewonnenen Resultate nicht die Richtigkeit auch für den Lebenden besässen, habe ich, mit der gütigen Erlaubniss von Herrn Geheimrath Prof. Dr. Heubner, Kinder, deren baldiger Tod ziemlich sicher zu erwarten war, noch während des Lebens percutirt und die Grenzen der Thymus-Dämpfung genau aufgezeichnet; nach stattgefundenem Exitus lethalis wurde dann die Untersuchung genau so, wie sonst, angestellt, und durch die Gegenüberstellung der Dämpfungs-Figuren ante

[1]) Sahli „Klin. Untersuchungs-Meth.“ S. 170.

und post mortem habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass —, wenigstens was die Thymus betrifft —, der Unterschied zwischen der Leiche und dem Lebenden ein nur geringer ist und das Ergebniss der Leichen-Untersuchung ohne Weiteres auf den Lebenden übertragen werden kann.

Genau aufgezeichnet habe ich 55 Fälle, davon entfallen 40 auf Leichen-Befunde allein, 15 auf Befunde am Lebenden und an der Leiche. Die Aufzeichnung weiterer Fälle unterliess ich, weil ihr Befund von der aus den 55 Fällen gewonnenen Norm nicht wesentlich abwich. Bei dem grossen Material des Institutes an Kindern habe ich im Verlauf eines Jahres noch ausserdem über 60 Kinder entweder selbst secirt, oder bin bei der Eröffnung der Brusthöhle, nach vorausgegangener Percussion, zugegen gewesen, so dass ich Alles in Allem ein Material von über 100 Fällen vor mir habe, aus dem es mir wohl erlaubt ist, bestimmte Schlüsse zu ziehen. Herr Dr. Oestreich hatte ausserdem die Liebenswürdigkeit, in der Mehrzahl der Fälle die von mir auf der Leiche aufgezeichnete Dämpfungs-Figur durch eigenes Percutiren nachzuprüfen und sich von der Richtigkeit der Resultate zu überzeugen.



## Die Methode der Untersuchung möchte ich nun kurz schildern:

Nach Feststellung von Name, Alter und Länge des Kindes, und, soweit es Grösse und Zeit zuliessen, auch nach Bestimmung des Gewichts, wird die Leiche auf die von mir zur Untersuchung benutzte Vorrichtung gelegt: diese besteht aus einem Brett von 80 cm Länge und 24 cm Breite, an dessen einem Ende zwei 20 cm hohe Pfeiler befestigt sind; ebenso befinden sich in einer Entfernung von 24 cm zwei ebensolche Pfeiler in einer Linie, wie die ersten; alle vier sind an der Innenseite mit einer rechtwinkligen Einkerbung versehen, in welche eine Glasplatte genau hineinpasst. Durch untergeschobene Klötze wird jetzt eine möglichst horizontale Lage der Leiche herbeigeführt, diese selbst durch Schrauben und Riemen festgemacht, Länge und grösste Breite des Sternum festgestellt, eine Verbindungslinie zwischen der Mitte der Incisura sterni und der Symphyse gezogen, percutirt, die Grenze der oberen Herzdämpfung, sowie die gefundene Dämpfungs-Figur der Thymus mittels Dermatograph auf die Haut gezeichnet, ihre Begrenzungen und Abstände von der Medianlinie und den Sternallinien gemessen. Jetzt wird die Glasplatte in die Einkerbungen der Pfeiler hineingelegt, auf sie mittels des Diopters die Dämpfungs-Figur der Thymus, die obere Herzdämpfung, sowie die Ansätze der Rippen an das Sternum genau projicirt, die Glasplatte weggenommen, die Leiche ohne Lage-Veränderung eröffnet, der Situs der Thymus und der inneren, vorderen Lungen-Ränder wieder mittels des Diopters projicirt, beide Zeichnungen von der Glasplatte auf Papier, später auf Pappcarton übertragen und verglichen. Die Vergleichung ergiebt dann die Resultate. Die Thymus wird schliesslich herauspräparirt, gemessen und in vielen Fällen auch gewogen[1]); wenn sich in meiner Arbeit — im Gegensatz zu anderen Untersuchungen — von diesen stark abweichende Resultate in den Gewichts-Bestimmungen der Drüse finden, die übrigens für diese Untersuchung nur von geringer Bedeutung sind und nur der Vollständigkeit halber hinzugefügt wurden, so muss ich doch auf den von mir gefundenen Gewichtszahlen bestehen, da die herausgenommene Thymus in den Fällen, wo sie gewogen wurde, vorher sorgfältig von dem ihr anhaftenden mediastinalen Binde- und Fettgewebe und den Lymphdrüsen mittels Messers und Pincette befreit wurde.[2])

[1]) Wo in der Tabelle Gewichts- und Grössen-Bestimmungen der Thymus und der Kinder nicht angegeben sind, konnte ich diese infolge von Mangel an Zeit und äusserer Umstände wegen nicht ausführen.

[2]) Es darf wohl hierbei darauf hingewiesen werden, dass selten ein Organ so grossen Schwankungen in seinen Dimensionen und seinem Gewicht unterliegt, wie gerade die Thymus (siehe auch „Sahli, Topographische Percussion", S. 169 oben). Man vergleiche nur darüber die Angaben der einzelnen Autoren in den letzten Jahrzehnten, und man wird z. B. finden, dass die einen eine grosse Thymus für normal, andere bereits für hyperplastisch halten.

Es entstanden so 55 Zeichnungen, von denen 40 die an der Leiche allein angestellte Vergleichung der vor der Eröffnung gefundenen Dämpfung mit dem nach Herausnahme des Sternum sich darbietenden Situs der Thymus, 15 die Vergleichung der Dämpfung am Lebenden und an der Leiche — vor und nach Eröffnung des Thorax — darstellen, im letzteren Falle also drei Vergleiche; drei deswegen, weil verglichen wurden

1) die Thymus-Dämpfung am Lebenden mit der Thymus-Dämpfung an der Leiche;
2) die Thymus-Dämpfung an der Leiche vor Herausnahme des Sternum mit der Thymus-Lage nach Eröffnung des Thorax;
3) die Thymus-Dämpfung am Lebenden mit der Thymus-Lage in der Leiche.

Schematisirt ist in meinen Zeichnungen nur die Darstellung der Claviculae und der Rippen, da ich theils wegen der oft kurz bemessenen Zeit, welche mir für die Untersuchung blieb, nur den Ansatz der Clavicula und der Rippen an das Sternum aufzeichnen, theils bei jungen, gut genährten Kindern wegen sehr stark entwickelten Unterhaut-Fettgewebes eine genauere Zeichnung des Verlaufes der Rippen nicht ermöglichen konnte. Ferner möchte ich gleich hier bemerken, um kein Missverständniss aufkommen zu lassen, dass ich nicht, wie sonst üblich, die Sternallinien genau durch die seitlichen Ränder des Sternum zog, sondern durch die grösste Breite des Manubrium sterni, also durch die Sterno-clavicular-Gelenke, die ja immer leicht durchzufühlen sind, und zwar aus dem Grunde, weil die Thymus-Dämpfung in weitaus der Mehrzahl der Fälle die ganze Breite des Manubrium sterni betrug oder sie sogar noch überragte, und man die Ueberschreitungen dieser Linie von den Sternoclavicular-Gelenken aus besser messen kann.

Indem ich auf die eingehenden Ausführungen auf Seite 57 und 58 verweise, sei an dieser Stelle nur kurz erwähnt, dass die oben geschilderte Art der Untersuchung, sowie die später ausführlich erwähnte Nadelstich-Methode, welche den Beweis für die sehr geringe Retraction der medialen Lungenränder erbrachte,

sich vollkommen bewährten, und deshalb kaum einen Einwand zulassen.

Um nun zu wissen, wo man die Thymus zu percutiren habe, sei hier eine kurze Schilderung ihres Lage-Verhältnisses zu den beiden Pleuren und den vorderen Lungenrändern eingeschaltet. „Die Thymus liegt als eine aus zwei ungleich grossen Hälften bestehende Drüse zwischen den beiden Mittelfell-Blättern, hinter dem Brustbein, auf dem Herzbeutel und deckt die grossen Gefässe über demselben; sie schmiegt sich der Herzbeutel-Fläche an und ragt schon bei mässig starker Entwickelung bis über die obere Brust-Apertur hinaus, sodass sie in der unteren Halsgegend die Luftröhre berührt und der Schilddrüse häufig sehr nahe steht[1]) [2]). Sie füllt also bei Kindern den von den vorderen Pleura-Blättern freigelassenen Raum des Mediastinum anticum, die Area interpleurica superior aus, und verändert den Situs des Kindes im Gegensatz zu dem des Erwachsenen in der Weise, dass sie die vorderen Pleura-Blätter, und mithin auch die vorderen Lungenränder, die ja ungefähr bis zur zweiten Rippe mit den Pleuren zusammenhängen, auseinanderschiebt. Diesen von den beiden Pleuren beim Erwachsenen hinter dem Manubrium sterni freigelassenen Raum, der durch Fett- und Bindegewebe und durch die Trachea ausgefüllt ist, nimmt nun beim Kinde die Thymus ein; sie drängt also die beiden Lungenränder auseinander, indem sie zumeist der grössten Breite des Brustbein-Handgriffes gleich ist, oder denselben noch nach den Seiten hin überragt. Da nun die vorderen Lungenränder beiderseits die Seitenflächen der Thymus bedecken („relative Thymus-Dämpfung"), oder an sie anstossen, und ihr Verlauf von oben aussen nach unten innen zu convergirt, um dann ganz nahe an

[1]) Rüdinger: Topographisch-chirurgische Anatomie des Menschen. Stuttgart 1873, Bd. I, S. 65.

[2]) Vergl. auch Luschka (Anatomie, 1863): „Nie sei die Thymus symmetrisch gelagert, das grössere, oft ¾ betragende Segment falle bald in die rechte, bald in die linke Seite des Brustraumes." Und ferner: „Der Brusttheil der Thymus werde von den Mediastinis an seiner vorderen Fläche meist so umgeben, dass diese vor ihm, und zwar hinter dem linken Sternalrand, von der zweiten Rippe an in unmittelbarer Berührung kommen."

einander weiter nach abwärts zu verlaufen, so bleibt für den der Brustwand unmittelbar anliegenden Theil der Thymus („absolute Thymus-Dämpfung") nur dieser ungefähr dreieckige, nach der Spitze, also nach unten zu, sich stark verschmälernde Raum frei, der natürlich auch nur für die exacte Percussion in Betracht kommen kann. Der für diese am günstigsten gelegene Theil der Drüse ist also ihr dem Manubrium sterni unmittelbar anliegender Abschnitt, und zwar wird die Dämpfung ihre grösste Breite haben müssen in der Höhe der Sterno-clavicular-Gelenke; von da ab, parallel den vorderen Lungen-Grenzen, werden die Grenzlinien der Dämpfung nach unten zu fast spitzwinklig convergiren; ferner ist auch klar, dass in Fällen, wo die Thymus in Folge ihrer Breite und Dicke die Lungenränder auf ihrem sich stark näherndem Verlauf genügend weit auseinander drängt, sie eine für die Percussion wahrnehmbare Dämpfung abgeben kann, während hierfür in den meisten Fällen der schmale untere, zwischen den vorderen Lungenrändern gelegene Abschnitt der Drüse ungeeignet ist. Aus diesem Grunde ist auch die von Eichhorst[1]) angegebene Lage der Thymus-Dämpfung, die von ihm zwischen zweite und vierte Rippe verlegt wird, wie ich glaube, nicht zutreffend, da der von den vorderen Lungenrändern unbedeckte Theil der Drüse zwischen zweiter und dritter Rippe schon ziemlich schmal ist, zwischen dritter und vierter Rippe jedoch zum grössten Theil von ihnen bedeckt wird, so dass sie keine Dämpfung mehr abgeben kann. Wichtig ist ausserdem der Umstand, dass in der Mehrzahl der Fälle die linke Hälfte der Thymus grösser war, als die rechte, und sich auch weiter nach links hin erstreckte, als die rechte nach rechts, woraus sich das vielfache Ueberwiegen des Dämpfungs-Gebietes nach links hin erklärt.

Die Thymus für sich allein giebt unzweifelhaft eine Dämpfung von ganz bestimmter Form in allen Fällen, wo sie nicht durch krankhafte Processe stark verändert ist, allerdings, — ich betone es nochmals —, nur bei leiser Percussion. Ist sie sehr stark geschwunden, wie ich es öfters bei Kinder-Cholera sah, und ist der von ihr

[1]) Eichhorst: „Physikalische Untersuchungs-Methoden innerer Krankheiten." Braunschweig 1881, Bd. I, S. 475.

sonst vollständig eingenommene Raum, ausser von der verkleinerten Drüse selbst, ausgefüllt durch Fett- und Bindegewebe, — ganz abgesehen von Lymphdrüsen, die weiter unten einer eingehenden Besprechung unterzogen werden sollen —, so ist kein eigentlich dämpfender Körper vorhanden, und man erhält bei der Percussion einen wenig gedämpften, deutlich tympanitischen Schall, der von der Trachea herrührt. Diese Art des Schalles ist aber gut zu unterscheiden von dem lauten Schall der vorderen, nicht tympanitisch klingenden Lungenränder, was von Bedeutung ist für die Bestimmung der vorderen Lungen-Grenzen. Wie man nun bei der Feststellung der Herz-Dämpfung die Herz-Lungenränder percutirt und aus dem Zusammenstossen von lautem Lungen-Schall und Dämpfung die Grenzlinie für die Herz-Dämpfung bestimmt, so percutirt man auch zur Bestimmung der Thymus-Dämpfung die Lungen-Thymus-Grenzen; man erhält also, — von lateral nach medial, und von unten aussen nach oben innen zu percutirend —, zuerst eine Zone lauten Lungenschalles, der, senkrecht über den dünnen, vorderen Lungenrändern an Intensität abnimmt, um da, wo der Percussions-Stoss die an die vorderen Lungenränder angrenzende Partie der Thymus erschüttert, in einen relativ gedämpften Schall, und schliesslich, senkrecht über der Thyhmus selbst, in eine absolute Dämpfung überzugehen. Die Schall-Qualitäten einer derartigen Percussion, von den Lungen auf die Thymus zu, sind also der Reihe nach:

Lauter Lungen-Schall,
Relative Thymus-Dämpfung,
Absolute Thymus-Dämpfung.

Die Zone der relativen Thymus-Dämpfung ist sehr schmal und nicht immer genau bestimmbar; auf den Figuren wurde deshalb nur die absolute Dämpfung, welche nach meinen Erfahrungen allein genau bestimmbar ist, gezeichnet. (Die Verhältnisse liegen hier so, wie beim Herzen).

Auf der rechten Thoraxseite wird die Percussion nur die diese ganze Brustseite einnehmende rechte Lunge zum Schallen bringen; auf der linken Seite jedoch befindet sich die — bei Kindern in der Regel dem oberen Rand der vierten Rippe entsprechende, oder etwas höher gelegene — obere Herzdämpfung

in der Nähe der Thymus-Dämpfung. Es sei aber hier mit aller Schärfe betont, dass sich linkerseits zwischen oberflächlicher, absoluter Herz-Dämpfung und der Thymus-Dämpfung immer eine ungefähr ein bis zwei Finger breite Zone lauten Lungen-Schalles befindet, die sich, vom Beginn der Incisura cardiaca der linken Lunge, nach aufwärts bis zur seitlichen und unteren Grenze der Thymus-Dämpfung erstreckt.

Zur Festsetzung der Form der Thymus-Dämpfung möchte ich nun kurz aus den aufgezeichneten Fällen die Grenzen der Dämpfung mit Zahlen anführen und aus diesen Angaben die mittlere Form entwickeln. Es kommt zur genauen Festsetzung der Grenzen dabei in Betracht:

1) der grösste Abstand der seitlichen Dämpfungs-Grenzen von
   a) der Median-Linie,
   b) den Sternal-Linien, d. h. also, wie weit die Dämpfung rechts und links die Median-Linie und die Sternal-Linien überschreitet;
2) die untere Dämpfungs-Grenze, d. h. also, wie weit, id est, bis zu welcher Rippe, die Dämpfung reicht.

Es muss also, falls die Maasse genau genommen sind, die Entfernung der Dämpfung rechts von der Median-Linie zusammen mit der Entfernung der Dämpfung links von derselben gleich sein der Breite des Manubrium sterni plus dem Ueberragen der Dämpfung über die rechte und linke Sternal-Linie.

Von den 55 aufgezeichneten Fällen, welche Kinder im Alter von einem Monat bis zu neun Jahren in sich schliessen, umfassen 22 die Zeit von einem Monat bis zu einem Jahr, indem fast sämmtliche ganze, mitunter auch noch die halben Monate darin vertreten sind. Die mittlere grösste Breite des Manubrium sterni betrug 2 cm [1]), und da man sich aus den die Sternal-Linien überschreitenden Dämpfungs-Grenzen deren Abstand von der Median-Linie leicht berechnen kann, derselbe auch in

[1]) Unter der hier angeführten mittleren Breite des Manubrium sterni ist nicht etwa die des knöchernen Brustbein-Handgriffs zu verstehen, sondern die grösste Breite, wie sie durch Haut und Unterhaut-Fettgewebe durchgefühlt werden konnte.

den Tabellen notirt ist, so ist dieser in der folgenden Darlegung als überflüssig fortgelassen.

In diesen 22 Fällen reichte die absolute Thymus-Dämpfung nach unten:

4 mal bis zum oberen Rand der zweiten Rippe,
6 „ „ zur Mitte „ „ „
8 „ „ zum unteren Rand „ „ „
4 „ „ zum oberen Rand „ dritten „
0 „ „ zum unteren Rand „ „ „

Man sieht also, dass die untere Dämpfungs-Linie schwankt zwischen dem oberen Rande der zweiten und dem oberen Rande der dritten Rippe, dass der untere Rand der zweiten Rippe als Dämpfungs-Grenze obenan steht, und dass die zweite Rippe überhaupt, vom oberen bis zum unteren Rande, die häufigste untere Begrenzung bietet.

Die Dämpfung überschritt die Sternal-Linie:

Links: 19 mal, und zwar im Mittel um 0,6 cm,
1 mal lag sie innerhalb von ihr, und zwar um 0,5 cm,
2 mal schloss sie mit ihr ab;
Rechts: 4 mal, und zwar im Mittel um 0,3 cm,
9 mal schloss sie mit ihr ab,
9 mal lag sie innerhalb von ihr, und zwar im Mittel um 0,3 cm.

Es verhält sich also die Dämpfung nach rechts derart, dass sie entweder zumeist innerhalb der Sternal-Linie liegt oder noch mit ihr abschliesst, während sie dieselbe ziemlich selten, und auch dann nur um ein Geringes überschreitet, so dass sich aus dem Häufigkeits-Verhältniss dieser Zahlen folgende Figur für die Thymus-Dämpfung ergiebt:

obere Grenze: Incisura sterni und grösste Entfernung zwischen den Gelenk-Enden der die beiden Sterno-clavicular-Gelenke bildenden Knochen.

seitliche Grenzen: rechts: Abschliessend mit der Sternal-Linie; links: die Sternal-Linie überschreitend um 0,6 cm.

untere Grenze: Unterer Rand der zweiten Rippe.

Da nun, wie erwähnt, der Verlauf der vorderen Lungen-Ränder ein von oben-aussen nach innen-unten zu convergirender ist, so erhalten wir für die Form der Thymus-Dämpfung aus diesen

22 Fällen sowohl, wie im Allgemeinen, woran auch durch die übrigen 33 aufgezeichneten, sowie durch die zahlreichen anderen nicht aufgezeichneten Fälle nichts Wesentliches geändert wird, folgende Norm:

„Die Form der Thymus-Dämpfung stellt ein ungleichseitiges Dreieck dar, dessen Basis die Verbindung der beiden Sterno-clavicular-Gelenke bildet, dessen abgestumpfte Spitze in der Höhe der zweiten Rippe oder etwas unterhalb derselben liegt, und dessen Schenkel die Sternal-Linien ungleichmässig überragen, so zwar, dass die grössere Hälfte des Dreiecks nach links hin zu liegen kommt.

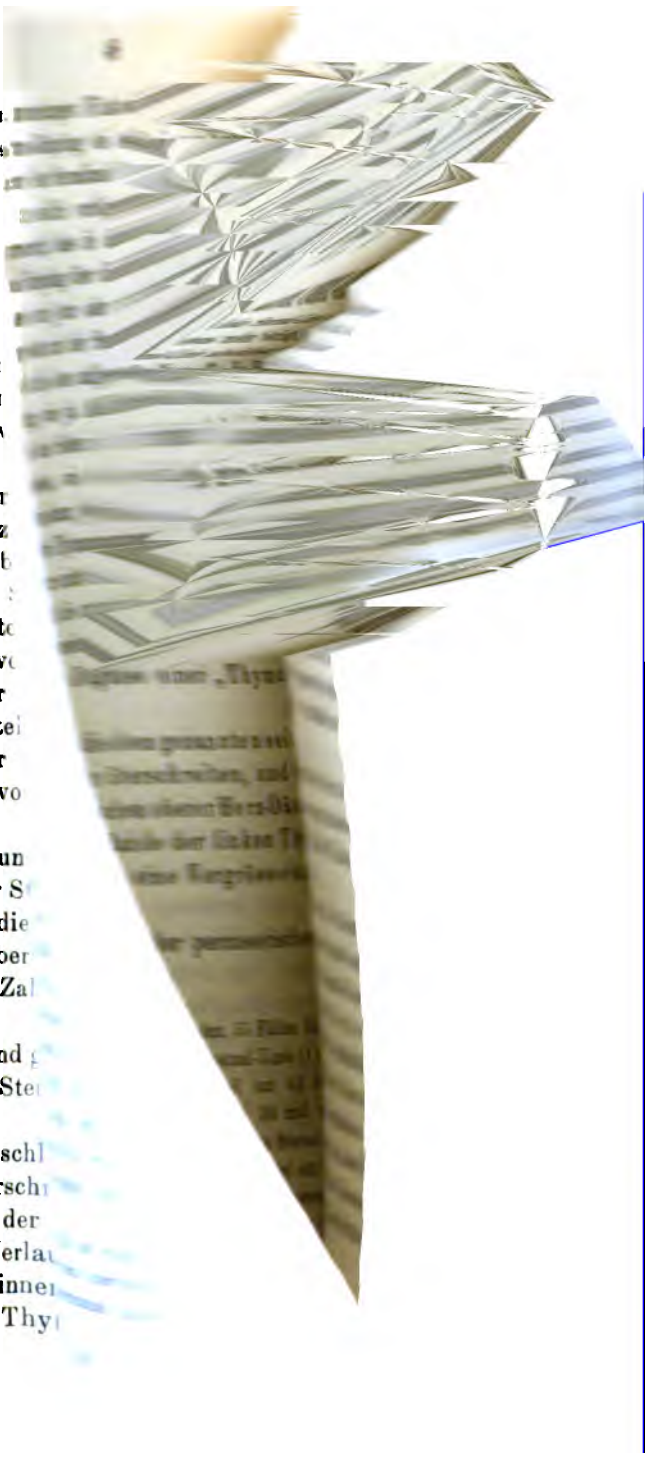
Es wird also eine Dämpfung oder mindestens eine deutliche Abschwächung[1]) in der lauten Schall-Intensität durch jede normale, nicht krankhaft veränderte Drüse hervorgebracht, und nicht nur, wie Hennig[2]) behauptet, durch eine von „Saft strotzende", oder „sehr gut gediehene Brust-Drüse" während er der normalen Thymus nur die Hervorbringung einer schwachen Abdämpfung concedirt.

Das von mir gefundene Resultat stimmt mit den Beobachtungen Sahli's darin überein, dass nach ihm eine „Asymmetrie der Dämpfung bei fehlender Asymmetrie des Thorax für die Annahme einer wirklichen Thymus-Dämpfung spricht"; dagegen weiche ich nach meinen Untersuchungen darin von ihm ab, dass einmal „zwei annähernd vertical in verschiedener Entfernung von den Sternal-Rändern diesen parallel verlaufende Linien als rechte und linke Grenze anzusehen seien," und dass zweitens „die Thymus-Dämpfung sich an die Herzdämpfung anschliesst."[3]) Vielmehr folgt, wie aus Tafel I zu ersehen ist, die Figur der Dämpfung dem Verlauf der vorderen Lungenränder; was den zweiten Punkt betrifft, so verweise ich auf das auf Seite 45 Gesagte. Eine weitere Bestätigung meiner Resultate ergiebt sich

[1]) Diese Schall-Abschwächung ist nicht zu verwechseln mit der Schall-Verminderung, welche man erhält, wenn man von einem Intercostalraum aus nach medial auf die ihn seitlich begrenzende äussere Brustbeinfläche zu percutirt.

[2]) Hennig: „Die Krankheiten der Thymus-Drüse," S. 40.

[3]) Sahli, vergl. S. 1[1]), S. 170.



en notirt ist, so ist die-
ssig fortgelassen.
sen 22 Fällen reichte d
:
mal bis zum oberen Ra
„ „ zur Mitte
„ „ zum unteren Ra
„ „ zum oberen Ra
„ „ zum unteren Ra
ieht also, dass die unte
em oberen Rande der zw
Rippe, dass der untere
-Grenze obenan steht, u
t, vom oberen bis z
untere Begrenzung b
ämpfung überschritt die
mal, und zwar im Mitt
mal lag sie innerhalb v
mal schloss sie mit ihr
mal, und zwar im Mitte
mal schloss sie mit ihr
mal lag sie innerhalb vo
um 0,3 cm.
rhält sich also die Dämpfun
er zumeist innerhalb der S
schliesst, während sie die
nur um ein Geringes über
keits-Verhältniss dieser Za
ämpfung ergiebt:
Grenze: Incisura sterni und
-Enden der die beiden Ste
ochen.
he Grenzen: rechts: Abschl
s: die Sternal-Linie übersch
Grenze: Unterer Rand der
n, wie erwähnt, der Verla
von oben-aussen nach inne
lten wir für die Form der Thy

aus den Untersuchungen Filatow's[1]), nach welchem „die normale Thymus-Dämpfung bei sehr jungen Kindern entweder gar nicht über den Sternalrand hinübergeht, oder sich nicht weiter als ½ cm seitlich verfolgen lässt.“ Für die Praxis ist also bemerkenswerth, dass in den meisten Fällen eine Ueberschreitung der Dämpfung über die linke Sternal-Linie statt hat, wenngleich diese nur ½ cm oder etwas mehr beträgt, während die Dämpfung rechts mit der Sternal-Linie abschliesst.[2])

Natürlich ist die oben aufgestellte Norm für die Figur der Thymus-Dämpfung, wie ja Alles, variabel; es kommen Abweichungen nach den Seiten in umgekehrter Weise gleichfalls vor, (vgl. ad [2]), ebenso, wie die untere Grenze nach oben oder unten sich verschieben kann, je nach der Länge, Breite, und dem Dickendurchmesser der Thymus, und je nachdem sie von Lunge mehr, weniger, oder gar nicht bedeckt ist.

Nehmen wir jedoch die zulässig weitesten Grenzen an, wie sie aus der Tabelle zu ersehen sind, so ergiebt sich folgender wichtiger Schluss für die Diagnose einer „Thymus-Vergrösserung“:

„Dämpfungen, welche die oben genannten seitlichen Grenzen um 1 cm oder mehr überschreiten, und welche den lauten Lungenschall zwischen oberer Herz-Dämpfung und dem unteren seitlichen Rande der linken Thymus-Dämpfung verdecken, können eine Vergrösserung der Thymus anzeigen.“[3])

Als Beweis für die Möglichkeit der percussorischen Fest-

[1]) Hennig, vergl. S. 1[2]), S. 18.

[2]) Numerisch gestaltet sich das Verhältniss aus den 55 Fällen folgendermaassen: Die Dämpfung überschritt die rechte Sternal-Linie 11 mal, im Mittel um 0,3 cm, die linke 44 mal, im Mittel um 0,6 cm; die Dämpfung schloss mit der rechten Sternal-Linie ab: 24 mal, mit der linken 9 mal; die Dämpfung lag innerhalb der rechten Sternal-Linie: 20 mal, im Mittel um 0,3 cm, der linken 2 mal, im Mittel um 0,4 cm.

[3]) Zur Unterstützung für die Diagnose einer Thymus-Vergrösserung sei noch für die Klinik folgende Beobachtung Hennig's zugefügt (S. 29): „Gleichzeitige Stauungen im Bereich der Blut- und Lymph-Bahnen oberhalb des Herzens können, besonders ausschliessend, auf die Diagnose leiten, vorzüglich, wenn die Athembeschwerden und die Hemmungen im Hirnleben seit Geburt bestanden haben.“

stellung einer vergrösserten Thymus diene folgender sub Nr. 33 aufgezeichneter Fall:

Knabe, 5 Monat, 67 cm lang. Brustbein ein wenig vorgewölbt.

Klinische Diagnose: Krämpfe, Spasmus laryngis, Tod durch Erstickung; konnte trotz Tracheotomie keine Luft erhalten.

Percussion: Deutliche Dämpfung auf dem Manubrium sterni. Dieselbe reicht bis zum oberen Rand der 3. Rippe, überragt die linke Sternal-Linie um 2,1 cm, die rechte um 1,1 cm; nach links unten ist sie nicht abgrenzbar, da sie in die Herz-Dämpfung übergeht.

Section[1]): Thymus vergrössert, in der Leiche 4,1 cm breit, 7 cm lang, reicht nach unten bis zum unteren Rand der 4. Rippe, mit einem grossen Theil ihrer Masse dem ebenfalls stark vergrösserten Herzen aufliegend, ausserdem Hydropericard. Linke Lunge im Oberlappen, rechte im Mittel- und Unterlappen theilweise hepatisirt. Schwellung des ganzen lymphatischen Apparates; Tracheotomie-Wunde; vor derselben zwei grosse harte Lymphdrüsen.

Die herausgenommene Thymus ist 8 cm lang, 4,1 cm breit, 1,5 cm dick, wiegt 15½ gr; sie zeigt mehrere härtere Partien, deren härteste oberhalb der vor der Tracheotomie-Wunde befindlichen Lymph-Drüsen liegt.

Der Situs ergiebt Folgendes: Die Dämpfung ist rechts um 0,4 cm, links um 1,2 cm zu weit nach aussen angenommen, so dass die Ueberschreitung der Sternal-Linien durch die Thymus in Wirklichkeit beträgt: links 0,9 cm, rechts 0,7 cm, auf der linken Seite also ein ziemlich beträchtlicher Fehler vorhanden ist. Jedoch trat als Complication hinzu das Hydropericard und die theilweise vorhandene Hepatisation im linken Oberlappen.

Nehmen wir aber selbst an, dass die Dämpfungs-Linie links genau mit der Lage der Thymus übereingestimmt, also die Norm um 0,6 cm nur um 0,3 cm überschritten hätte, so mussten doch sehr auffallend sein:

[1]) Aus dem Sections-Protocoll ist in diesem, wie auch in den später folgenden vier Fällen, nur das für diese Untersuchung allein Maassgebende angeführt, weswegen ich auch die Frage, ob die Thymus in diesem Fall den Tod verursacht hat, ausser Erörterung lasse.

1) Die Ueberschreitung der rechten Sternal-Linie um 0,7 cm; und namentlich: 2) der unmittelbare Uebergang der Thymus-Dämpfung in die Herz-Dämpfung.

Die Diagnose einer Thymus-Vergrösserung aus der Percussion auf Grund dieser beiden letzten Punkte ergab also deren Richtigkeit, wenngleich auch der Fehler links ein ziemlich beträchtlicher war.

Verkleinerung der Thymus-Dämpfung wird man bei starkem interstitiellem Emphysem der Lungen, wenn dieselben die Thymus fast ganz, oder zum grossen Theil bedecken, erhalten; ferner fand ich sie des öfteren auch bei Kindern mit Kinder-Cholera, deren Thymus oft wenig entwickelt war.

Nachdem nun im Vorigen dargelegt ist, dass es eine ganz bestimmte Form der Thymus-Dämpfung giebt, und wie dieselbe zu bestimmen ist, fragt es sich:

„Bis zu welchem Alter haben wir eine Thymus-Dämpfung zu erwarten?“ [1])

Aus vorliegendem Material von über 100 Fällen ergiebt sich ihr „fast regelmässiges Vorhandensein bis zum Ende des fünften Lebensjahres, während vom sechsten Jahre an ihr Vorkommen nicht mehr ausnahmslos stattfindet.“ Jedoch habe ich auch noch vom sechsten Jahre ab, und später, eine solche gefunden, da ja die Rückbildung der Thymus erst um das zwölfte bis fünfzehnte Lebensjahr beginnt; ja, wie aus der Tabelle ersichtlich, ist ihr Vorhandensein nach dem sechsten Jahre ziemlich häufig, jedoch nicht so constant, dass es als Regel zu betrachten wäre. Im Allgemeinen aber setzt der Beginn des sechsten Jahres eine Grenze für das sichere Vorhandensein einer Thymus-Dämpfung. Ausnahmen nach jüngeren und älteren Lebenszeiten hin kommen natürlich des öfteren vor; so findet man bisweilen auch vor dem sechsten Jahre ein Fehlen der Dämpfung entweder in Folge von sehr kleiner Thymus, oder hochgradigem, dieselbe überlagerndem Lungen-Emphysem; anderseits kann die Dämpfung sogar sehr lange

[1]) Die Drüse wächst, wie bekannt, in der Regel bis zum zweiten Jahr fort, bleibt dann bis zur Pubertät in ihrer Entwickelung stehen, um sich schliesslich zurückzubilden. Jedoch kommen auch hierin erhebliche Schwankungen vor.

University of California
LIBRARY

bestehen, wie ich eine solche, z. B., bei einem 16jährigen jungen Manne vorfand, bei welchem die Percussion, unter vollständig intactem Lungenbefund, eine von der Form der Thymus-Dämpfung nur sehr gering abweichende Figur ergab, und bei dem nach Eröffnung der Thorax-Höhle sich eine der Dämpfung entsprechende, persistirende Thymus von 10 cm Länge, 6½ cm Breite, 1½ cm Dicke, und 37 gr. Gewicht zeigte.

Die Thymus-Dämpfung kommt also bestimmt vor:

a) bis zum zum Ende des fünften Lebensjahres;

b) vom Beginn des sechsten Lebensjahres entscheidet über ihr Vorhandensein eine der Dämpfungs-Figur gleiche oder ähnliche Dämpfung.[1])

Hierbei sei auf die weiter unten zu besprechende Dämpfung durch verkäste Lymphdrüsen hingewiesen, welche zu der wichtigen Frage hinüberleitet:

„Kann eine Thymus-Dämpfung nicht vorgetäuscht werden durch eine von vergrösserten Lymphdrüsen verursachte Dämpfung, die unter dem Manubrium und Corpus sterni liegen?“

Es kommen nur in Betracht die Lymphdrüsen des oberen Mediastinum anticum, die dicht hinter den oberen Sternum-Abschnitten liegen, also die Glandulae mediastinales anteriores, ferner die zwischen den Rippenknorpeln und den Vasa mammaria interna gelegenen, während die Lage der Glandulae bronchiales eine zu tiefe, von der Innenfläche des Sternum zu weit entfernte ist, als dass diese Lymphdrüsen für eine auf dem Sternum ausgeübte oberflächliche Percussion unmittelbar in Betracht kämen. Erstere sind, im Falle von Vergrösserung, an der Innenseite des Knochens angeheftet, und müssen bei seiner Herausnahme erst mit dem Messer von ihm abgelöst werden. Sie liegen demzufolge entweder über der Thymus, zu ihren Seiten, oder unter ihr, auch können sie, im Falle einer sehr kleinen, oder makroskopisch scheinbar gänzlich fehlenden Drüse, die Lage der Thymus einnehmen. Unterhalb der dritten Rippe habe ich nie

[1]) Auch hier findet sich eine Uebereinstimmung mit den Angaben Sahli's [S. 1[1]). S. 174.], der auch bis gegen das fünfte oder sechste Lebensjahr den oberen Theil des Sternum bei schwacher Percussion meist deutlicher gedämpft findet, als den unteren.

grössere Lymphdrüsen im vorderen Mediastinum bei der Section gefunden.

Man sollte nun denken, dass die Mediastinal-Drüsen, bei ihrer vorher erwähnten Lagebeziehung zur Thymus, eine verbreiterte Dämpfung nach den Seiten, und eine verlängerte nach unten hin vertäuschen. Von vergrösserten Drüsen kommen in Betracht:

1) frisch geschwollene
2) verkäste

} Lymphdrüsen.

Zur differentiellen Diagnose darüber, ob beide Arten derselben eine Dämpfung ergäben, da ja, falls beim Vorhandensein einer solchen sich bei der Section Thymus + geschwollene oder verkäste Lymphdrüsen vorfanden, der Einwand gemacht werden konnte, dass die Dämpfung nicht durch die Thymus, sondern durch die vergrösserten Lymphdrüsen allein, oder durch letztere + Thymus hervorgebracht sei, waren natürlich solche Fälle am geeignetsten, bei welchen keine Thymus mehr zu erwarten war, also bei älteren Kindern, und eine etwa vorhandene Dämpfung, — bei Ausschluss von Tumoren und Aneurysmen —, nur auf eine durch die vergrösserten Drüsen hervorgebrachte bezogen werden konnte. Für die Entscheidung dieser Frage diene der Befund aus folgenden vier Fällen:

I. Fall (56)[1]. Knabe, 6½ Jahr.

Klinische Diagnose: Empyem, Influenza-Pneumonie, Miliartuberculose.

Percussion: Auf dem Manubrium und oberen Theil des Corpus sterni keine Spur einer Dämpfung.

Section: Bei Herausnahme des Sternums, fest mit der Mitte des Manubrium verbunden, eine 2½ cm lange, fast 1 cm breite, harte Lymphdrüse, von der Thymus nur ganz kümmerliche Reste makroskopisch vorhanden; an ihrer Stelle ungefähr 6—8 Erbsen bis kirschkerngrosse, markig geschwollene Drüsen; ebensolche Bronchialdrüsen bis Walnussgrösse.

Der übrige Befund bestätigt die klinische Diagnose.

II. Fall (15). Knabe, 2½ Jahr.

Percussion: Deutliche Dämpfung, die nach unten bis zum oberen Rand der zweiten Rippe reicht, rechts mit der Sternal-Linie abschliesst, links dieselbe um ½ cm überragt.

Section: Nach Herausnahme des Sternum unter beiden Clavicular-Ge-

[1]) Die arabischen eingeklammerten Zahlen sind identisch mit den Nummern der Aufzeichnungen.

lenken mehrere harte, markig geschwollene Drüsen, ebensolche auf dem rechten Thymuslappen, welche die rechte, seitliche untere Dämpfungs-Linie um 0,7 cm überragen; unter der Thymus ebenfalls mehrere derartige Drüsen.

Diagnose: Gangraena lobi sup. pulm. dextr. Bronchitis capillaris. Intumescentia medullaris glandularum mediastinalium, bronchialium, mesaraicarum.

III. Fall (40). Knabe von 1½ Jahr.

Klinische Diagnose: Lungenentzündung, Miliartuberculose.

Percussion: Deutliche Dämpfung, untere Grenze: oberer Rand zweiter Rippe; rechts mit der Sternal-Linie abschliessend, links dieselbe um 0,4 cm überragend.

Section: Nach Herausnahme des Sternum, unter dem Manubrium und oberen Theil des Corpus grosses, total verkästes Drüsenpacket, welches den Raum zwischen den vorderen Lungenrändern vollkommen einnimmt. Bronchialdrüsen ebenfalls verkäst, von Thymus, makroskopisch, nichts mehr erhalten.

Diagnose: Allgemeine Milartuberculose. Pneumonia caseosa multiplex, partim ulcerosa. Tuberculosis pulmonis. Lymphadenitis tuberculosa caseosa glandularum bronchialium et mediastinalium.

IV. Fall (39). Knabe von 1½ Jahr.

Klinische Diagnose: Meningitis tuberculosa.

Percussion: Deutliche Dämpfung, wie im Fall III; reicht nach unten bis zur Mitte des zweiten Intercostal-Raumes, rechts das Sternum um 0,4 cm, links um 0,7 cm überschreitend. Da linke Lungenspitze und linker Oberlappen z. Th. gedämpft schallen, so ist die Thymus-Dämpfung links nicht leicht abgrenzbar; jedoch unterscheidet sie sich von der Dämpfung über der linken Lunge durch einen deutlich tympanitischen Beiklang, der durch bessere Fortleitung des Trachealschalles bewirkt wird.

Section: Viele verkäste Drüsen unter der Thymus, mit ihr noch fest zusammenhängend. Linke Lungenspitze und vorderer Theil des linken Oberlappens fest mit dem linken Thymus-Rande verwachsen, müssen erst mit dem Messer von einander getrennt werden. Linke Lungenspitze hart, auf dem Durchschnitt fast ganz verkäst.

Diagnose: Allgemeine Miliartuberculose. Pneumonia caseosa lobi sup. pulm. sin. Tubercula pulmonis. Lymphadenitis tuberculosa caseosa gl. bronchialium et mediastinalium.

Aus diesen Fällen folgt:

Da im I. Fall keine Thymus mehr, sondern markig geschwollene Lymphdrüsen allein vorhanden waren, sich aber keine Dämpfung erzielen liess, so geben markig (frisch) geschwollene Lymphdrüsen keine Dämpfung ab.

Da im II. Fall die auf der rechten seitlichen unteren Fläche

die Thymus überlagernden, markig geschwollenen Lymphdrüsen eine Verbreiterung der Dämpfungs-Zone nach der rechten unteren Seite nicht herbeiführten, so ist bei Anwesenheit markig geschwollener Drüsen eine Dämpfung zumeist auf die Thymus allein zu beziehen.

Da im III. Fall der ganze sonst von der Thymus eingenommene Raum nur von verkästen Lymphdrüsen ausgefüllt wurde, und diese eine deutliche Dämpfung verursachten, so geben verkäste Lymphdrüsen allein eine Dämfung ab[1])[2]).

Da im IV. Fall Thymus und verkäste Lymphdrüsen gedämpften Schall ergaben, so ist bei Anwesenheit von verkästen Lymphdrüsen und gut erhaltener Thymus die Dämpfung auf beide zu beziehen. Oder, kurz zusammengefasst: Markig geschwollene Lymhpdrüsen des Mediastinum anticum geben nach meinen Untersuchungen keine Dämpfung, verkäste Lymphdrüsen geben eine Dämpfung ab.

Der Grund dafür liegt wohl darin, dass markig geschwollene Lymphdrüsen zumeist entweder einzeln, nicht stets zu mehreren beisammenliegen, oder selbst, wenn letzteres der Fall ist, zwischen den einzelnen Drüsen sich immer ziemlich reichlich Bindegewebe vorfindet, während verkäste Drüsen, meist zu grösseren, soliden Packeten vereinigt, fest untereinander verbunden, gleichsam zusammengebacken sind, und auch nach der Tiefe, z. B. nach dem Lungenhilus zu, mit einander eng zusammenhängen, so dass sie in ihrer Gesammtheit wirksam werden, und für die Erzeugung der Dämpfung einen weitaus günstigeren Boden bilden, als die markig geschwollenen Lymphdrüsen.

Es können also verkäste Mediastinal-Drüsen eine Thymus

[1]) Dieselben Verhältnisse, wie bei den verkästen Lymphdrüsen, treten auch bei der durch Pseudo-Leukaemie verursachten Drüsen-Vergrösserung ein. Auch hier sind bekanntlich die einzelnen Drüsen zu grossen Packeten vereinigt, und geben in Folge dessen, und in Folge ihrer harten Beschaffenheit und Grösse, ebenfalls eine Dämpfung ab.

[2]) Setzen sich, wie in diesem Fall, die verkästen Mediastinal-Drüsen in die ebenfalls verkästen Bronchial-Drüsen fort, indem sie also eine zusammenhängende, verkäste Lymphdrüsen-Kette bilden, so wird man in einem solchen Falle auch sagen können, dass die Bronchial-Drüsen bei Erzeugung der Dämpfung mit wirksam sind.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA



vortäuschen, weshalb nicht entschieden werden kann, ob eine vorhandene Dämpfung ersteren oder letzterer zuzuschreiben ist. Selbstverständlich wird man eine durch verkäste Drüsen hervorgebrachte Dämpfung nur für solche Fälle annehmen, welche das Vorhandensein derartiger Drüsen wahrscheinlich machen, also für Scrophulose und Tuberculose; deshalb darf wohl hier folgender Satz aufgestellt werden, der als Folgerung aus dem eben Gesagten sich in den meisten Fällen bewahrheitete:

Dass in Fällen unzweifelhafter Scrofulose und Tuberculose, namentlich Miliartuberculose, eine auf dem Manubrium und oberen Theil des Corpus sterni vorhandene, der Form der Thymus-Dämpfung ungefähr folgende Dämpfung nicht allein auf die Thymus, sondern, mit grösserer Wahrscheinlichkeit, auch auf verkäste Mediastinal-Drüsen zu beziehen ist.

Je älter die Kinder, mit um so grösserer Sicherheit wird man, namentlich bei starker Miliartuberculose, die Dämpfung auf verkäste Mediastinal-Drüsen allein zurückführen können.

Wie durch diese eine Thymus-Dämpfung vorgetäuscht werden kann, so können ausserdem erschwerend für die Erkennung einer solchen sein: Kleinheit der Thymus selbst, Hydropericardium, interstitielles Lungen-Emphysem, Pneumonie. Hier jedoch entscheidet über das Vorhandensein der Thymus-Dämpfung:

1) die deutliche Abschwächung der Schall-Intensität von den Lungen her;
2) der leicht tympanitische, von der Trachea herrührende Beiklang über dem Manubrium.

Aorten-Aneurysmen bei Kindern habe ich nicht nur bei den für diese Arbeit in Betracht kommenden, ungefähr 120 Fällen, sondern auch bei dem grossen sonstigen Material weder vorher, noch nachher jemals gesehen; einen Tumor des Mediastinum anticum nur einmal; derselbe ergab eine bedeutende Verlängerung und Verbreiterung der Dämpfung. Jedoch pflegen Mediastinal-Tumoren selten genau in ihrer Lage dem Manubrium sterni allein oder der Figur der Thymus-Dämpfung zu entsprechen; im Uebrigen dürften noch andere klinische Erscheinungen einen Tumor erkennen lassen. Aber soviel geht aus meinen Untersuchungen hervor, dass eine Dämpfung auf dem Manu-

brium sterni allein für die Existenz eines Tumor nicht beweiskräftig sein dürfte.

Der vorher bereits erwähnte Grund, dass man mir, falls ich meine Schlüsse nur aus Beobachtungen an Leichen-Material gezogen hätte, den Vorwurf der Einseitigkeit hätte machen können indem die Zuverlässigkeit dieser Untersuchungen auch für den Lebenden angezweifelt würde, führt mich zu einer kurzen Besprechung der Vergleichung der Resultate am Lebenden und an der Leiche, und ferner zur Frage der Zuverlässigkeit der Leichen-Untersuchung allein. Es wurden in 15 Fällen Kinder, die ante mortem standen, einige Zeit (mehrere Tage oder Wochen) vor Eintritt des Exitus lethalis percutirt, die Dämpfungs-Linie genau im Buch aufgezeichnet, ebenso nach erfolgtem Tod die an der Leiche percutirten Dämpfungs-Grenzen. Aus der Vergleichung dieser beiden Dämpfungs-Figuren ersieht man auf das Deutlichste, dass der Unterschied zwischen Thymus-Dämpfung ante und post mortem ein sehr geringer ist, indem er rechts und links zusammen im höchsten Falle 0,7 cm, im Durchschnitt nur 0,37 cm betrug, und zwar war die Dämpfung an der Leiche um den angegebenen Unterschied nach aussen von der Dämpfung am Lebenden gelegen. Das an der Leiche auftretende Ueberschreiten der Dämpfungs-Linie nach aussen von der nach innen liegenden Dämpfungs-Linie am Lebenden bedeutet also die nach dem Tode erfolgte seitliche, stark exspiratorische Zurückweichen der vorderen Lungenränder, und damit giebt die Differenz zwischen der Lage der Dämpfungs-Linie ante und post mortem die Grösse der Retraction der vorderen medialen Lungenränder in diesem Falle an. Da diese Differenz eine so geringe ist, und da die auf der Leiche percutirte Dämpfungs-Linie, wie sogleich ausführlich dargethan werden soll, mit der Lage der Thymus übereinstimmte, so kann ich mit aller Bestimmtheit bahaupten, dass die Percussion der Thymus am Lebenden und an der Leiche eine nur sehr geringe Differenz ergiebt, so dass die Thymus-Percussion an der Leiche allein absolut zuverlässige und auf den Lebenden übertragbare Resultate bietet.

Gab also, nachdem einmal die Berechtigung der Uebertragbarkeit der Resultate vom Lebenden auf die Leiche bewiesen

die erwähnte Differenz zwischen den Lage-Verhältnissen der Thymus-Dämpfung ante und post mortem die Grösse der Retraction der vorderen Lungenränder an, so konnte dieser Schluss natürlich nur unter der Voraussetzung gezogen sein, dass die Percussion an der Leiche allein eine richtige war, d. h., dass die hierdurch erzielte Dämpfungs-Figur durch den Situs der Organe bestätigt wurde; es mussten sich demnach die vorderen Lungenränder von der am Lebenden aufgezeichneten Dämpfungs-Figur zu der an der Leiche aufgezeichneten retrahirt haben, oder, — anders ausgedrückt —, es mussten fast senkrecht unter der aufgezeichneten Dämpfungs-Linie, die ja das Zusammenstossen der vorderen Lungenränder mit den seitlichen Thymusrändern angiebt, die vorderen Lungenränder liegen und die Thymus von allen Seiten einschliessen, — mit Ausnahme des kleinen Abschnittes des unteren, zwischen den senkrecht verlaufenden Lungenrändern gelegenen Drüsenkörpers. Weil nun durch die Eröffnung des Thorax der zugleich erfolgte Lufteintritt eine Verschiebung der topographischen Verhältnisse bewirken kann, bedurfte es einer Methode, deren Ausführung den Beweis herbeibringen musste für die Richtigkeit der an der Leiche allein durch die Percussion festgestellten Lage der vorderen Lungenränder und der von ihnen eingeschlossenen Thymus. Dies zu beweisen war um so wichtiger, als ja leicht einzusehen ist, dass, falls die Möglichkeit einer genauen Bestimmung der Thymus-Dämpfung erwiesen war, hierdurch zugleich ein sicherer Wegweiser zur percussorischen Bestimmung der vorderen Lungenränder bei Kindern gegeben wird, da ja, wie bereits erwähnt, zur Feststellung der Grenzen der Thymus-Dämpfung nicht allein die Thymus, sondern die Thymus-Lungenränder percutirt werden. Damit wurde mir auch noch Gelegenheit geboten, die von Sahli[1]) geäusserte Ansicht zu widerlegen, nach welchem „die ganz eigene, durch die Elasticitäts-Verhältnisse des Thorax, sowie der Lungen, durch die Starre der Respirations-Muskeln u. s. w. bedingte Gleichgewichtslage der Lungenränder an der Leiche von der mittleren Lage beim Lebenden wesentlich verschieden ist oder sein kann.“ Nach Sahli haben zur Entscheidung dieser Frage nur die Angaben Werth, welche durch die Methode der Gefrierschnitte,

[1]) Sahli: Klinische Untersuchungs-Methoden, S. 164.

durch Fensterschnitte in die Thorax-Wand unter Erhaltung der Pleura costalis oder vermittels Einstechens von Nadeln durch die Lungenränder vor Eröffnung des Thorax gewonnen werden. Dieser letzten Methode bediente ich mich, und benutzte dazu mehrere 30 cm lange, starke, und unten dreikantig zugespitzte Nadeln. Hatte ich nun die Figur der Thymus-Dämpfung durch eine Linie aufgezeichnet, die also die Grenze zwischen Thymus- und Lungenrand festsetzte, und stach ich genau senkrecht in diese Linie ein, so musste, falls die Thymus von Lunge nicht bedeckt war, sondern der vordere Lungenrand an den freien Thymusrand stiess, die Nadel, nach Eröffnung des Thorax, weder in der Thymus, noch in der Lunge stecken, sondern eben in der Zone, in welcher beide Organe zusammentreffen. War hingegen bei dieser Art des Einstiches die Thymus von Lunge bedeckt, so musste die Nadel die Drüse selbst treffen, gleichzeitig aber auch an den vorderen Lungenrand anlehnen. Stach ich zwei oder drei Millimeter von dieser Grenzlinie entfernt nach innen, so musste die Nadel natürlich nur die Drüse selbst, im entgegengesetzten Falle also, falls ich zwei oder drei Millimeter nach aussen, also nach der Lunge zu, einstach, den vorderen Rand der Lunge treffen. Diese Schlüsse wurden auch sämmtlich bestätigt, und, indem ich bei einer ganzen Anzahl von Leichen, bei welchen ich mich dieser Einstich-Methode bediente, zwei bis drei Millimeter ausserhalb der Dämpfungs-Linie, nach der Lunge zu, einstach, traf ich stets fast genau den vorderen Lungenrand; die wenigen Fälle, bei denen sich die Nadel um ein Geringes zu weit nach aussen in der Lunge vorfand, können das aus der Gesammtheit der Fälle gezogene Resultat nicht beeinträchtigen, welches also die Zuverlässigkeit der an der Leiche allein durch die Percussion bestimmten Lage der Thymus und der vorderen oberen Lungenränder beweist.

Hieraus folgt also einmal, dass die an der Leiche gefundene Dämpfungs-Figur der thatsächlichen Lage der Thymus entspricht (Nadel-Einstich-Prüfung), und zweitens, dass die Retraction der medialen vorderen Lungenränder gering ist. Es war danach nur noch der Beweis dafür zu liefern, dass die percutirte Dämpfung auch wirklich der Thymus entsprach, d. h. wirklich durch die

Thymus hervorgebracht wurde. Dazu bediente ich mich der Anfangs [1]) erwähnten Glasplatten-Methode, die mir durch den Vergleich der Dämpfungs-Figur mit dem nach Herausnahme des Sternums sich darbietendem Situs der Thymus die Beibringung dieses Beweises ermöglichte. Ich möchte hier gleich bemerken, dass die in den Zeichnungen mit blauer Tinte dargestellte Lage der Thymus nicht etwa die der ganzen Drüse angiebt, sondern nur den Situs derselben, wie er sich nach Eröffnung des Thorax zeigte, in vielen Fällen wurden daher ihre seitlichen und unteren Theile nicht aufgezeichnet, weil sie von den vorderen Lungenrändern bedeckt waren, und für die percussorische Feststellung auch nur die freiliegende, von Lunge unbedeckte Partie der Thymus in Betracht kommen konnte. War aber einmal durch Herausnahme des Brustbeins Luft in die Thoraxhöhle eingedrungen, so wurde natürlich die Retraction der vorderen medialen Lungenränder eine bedeutend grössere, als bei der Nadel-Einstich-Methode am uneröffneten Thorax; ihre jetzige Lage konnte daher als Norm für den Lebenden nicht mehr verwerthet werden, während die Lage der Thymus nicht sehr verändert wurde [2]). Der aus fast sämmtlichen aufgezeichneten Fällen [3]) gezogene Vergleich ergiebt nun, dass die Percussion die seitlichen [4]) Grenzen der Thymus in den extremsten Fällen 1 cm, im Mittel jedoch nur 0,4 cm zu weit nach medial oder nach lateral angenommen hatte; der hierbei gemachte Gesammt-Fehler schliesst die Fehler rechts und links in sich.

Als unbestreitbar ergab sich also, dass die gefundene Dämpfungs-Figur wirklich der „Thymus“ entsprach; ferner,

[1]) Vergl. S. 40.

[2]) Es mag jedoch hierbei bemerkt werden, dass, bei langsamer und vorsichtiger Herausnahme des Brustbeins, die Retraction der vorderen Lungenränder an der Leiche im Allgemeinen nicht gar so gross ist, wie meistens angenommen.

[3]) Aus dieser Berechnung wurde Fall 33. wegen seiner auf Seite 49) ausführlich geschilderten Sonderstellung fortgelassen.

[4]) Die seitlichen, über die Sternal-Linien hinausgehenden Ueberschreitungen der Dämpfung haben deswegen in den Vordergrund gestellt werden müssen, weil die Drüse in ihrem unteren Abschnitt der Percussion nicht mehr zugänglich ist.

dass, in Folge dieser nur an der Leiche vorgenommenen Prüfung, wegen der geringen Fehlerquelle, die aus der Leichen-Untersuchung allein gewonnenen Resultate die percussorisch festgestellte Thymuslage bestätigen und vollauf Anspruch auf Zuverlässigkeit haben.

Aus diesen letzten Theilen der Untersuchung folgt deshalb:

A. Die geringe Differenz zwischen der Thymus-Dämpfung ante und der Thymus-Dämpfung post mortem: spricht für die Uebertragbarkeit der am Lebenden gewonnenen Resultate auf die Leiche.

   Die deshalb „an der Leiche allein" weiterhin angestellten Untersuchungen, betreffend: „Die Prüfung der Dämpfungs-Figur" durch

B. in die die Thymus von allen Seiten begrenzenden vorderen Lungenränder eingestochenen Nadeln, und

C. den Vergleich mit der Thymus-Lage nach Eröffnung des Thorax ergeben gute Resultate, wodurch also

   1) die Berechtigung der Uebertragung der an der Leiche für die Thymus-Dämpfung gewonnenen Resultate auf den Lebenden, und

   2) die Richtigkeit der Figur der Thymus-Dämpfung, d. h. der percussorisch festgestellten Thymuslage dargethan wird.

---

Zusammenfassung der Resultate:

I. Es giebt eine ganz bestimmte Form der Thymus-Dämpfung. Dieselbe stellt ungefähr ein ungleichseitiges Dreieck dar, dessen Basis die Verbindung der beiden Sterno-clavicular-Gelenke bildet, dessen abgerundete Spitze in der Höhe der zweiten Rippe oder etwas unterhalb derselben liegt, und dessen Schenkel die Sternal-Linien ungleichmässig überragen.

II. Die grössere Hälfte des Dreiecks, id est der Dämpfung, entfällt meist auf die linke Seite.

III. Dämpfungen, welche die seitlichen Grenzen obiger Dämpfungs-Figuren 1 cm oder mehr überschreiten und den lauten Lungenschall zwischen der oberen Herz-Dämpfung und dem unteren seitlichen Rande der Thymus-Dämpfung

verdecken, zeigen, — andere Erscheinungen ausgeschlossen —, eine Vergrösserung der Thymus an.

IV. Bis zum Ende des fünften Lebensjahres können wir sicher eine Thymus-Dämpfung erwarten; vom Beginn des sechsten Jahres entscheidet über ihr Vorhandensein eine der obigen Dämpfungs-Figur gleiche oder ähnliche Dämpfung.

V. Mit zunehmendem Alter des Kindes, — vom Beginn des sechsten Lebensjahres ab gerechnet —, nimmt die Häufigkeit des Vorhandenseins einer Thymus-Dämpfung ab.

VI. Markig geschwollene Lymphdrüsen des Mediastinum anticum geben keine Dämpfung ab.

VII. Verkäste Lymphdrüsen des Mediastinum anticum geben Dämpfung ab.

VIII. In Fällen unzweifelhafter Scrofulose und Tuberculose, namentlich Miliartuberculose, ist eine auf dem Manubrium und dem oberen Theil des Corpus sterni auftretende, der Form der Thymus-Dämpfung ungefähr folgende Dämpfung nicht allein auf die Thymus, sondern, mit grösserer Wahrscheinlichkeit, auch auf verkäste Mediastinal-Drüsen zu beziehen.

IX. Die Percussion der Thymus ante und die post mortem ergiebt nur geringe Unterschiede.

X. Die Percussion der Thymus an der Leiche allein bietet absolut verlässliche und auf den Lebenden übertragbare Resultate.

---

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Geheimrath Prof. Dr. R. Virchow für die gütige Ueberlassung des Arbeitsplatzes, sowie des reichhaltigen todten, Herrn Geheimrath Prof. Dr. Heubner für die des lebendigen Materials, Herrn Dr. Oestreich für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie den Herren Stabsarzt Dr. Slawyk und Oberarzt Dr. Finkelstein für ihre liebenswürdige Unterstützung bei den Untersuchungen in der Kinder-Klinik meinen besten Dank auszusprechen.

| Name | Alter des Kindes | Datum der Section | Länge des Kindes | Gewicht des Kindes | Krankheit und Todes-Ursache | Vor Eröffnung des T: Grenze der Thymus-Dämpfg. nach Oben | Grenze der Thymus-Dämpfg. nach Unten | Thymus-Dämpfung überschreitet die Sternal-Linie Rechts cm | Thymus-Dämpfung überschreitet die Sternal-Linie Links cm | Abstan Thyı Dämp von Mittel Rechts cm |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Willi Stoesser | 1 Mon. | 2. Febr. | 53 | 5 3/5 | Broncho-pneumonie | Incisura sterni | Ob. Rd. 3. Rippe | 0,8 | 1 | 1,5 |
| Willi Wendt | 1 1/2 Mon. | 18. Jan. | 52 | 5 | Kinder-Cholera. Gastro-enteritis. Macies. | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | 0,2 | 0,7 | 0,9 |
| Herrmann Lingenau | 2 Mon. | 9. Jan. | 53 | 6 | Enteritis follic. | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — 0,1 i | — 0,5 i | 1,1 |
| Fritz Bethke | 2 1/2 Mon. | 1. März | 55 | 7 1/2 | Pneumonie | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — 0,2 i | 0,4 | Etwas über 0,5 |
| Klara Zimmer | 3 Mon. | 1. April | 50 | 4 3/4 | Pneumonie | „ | Ob. Rd. 3. Rippe | 0,2 × 0,2 | 0,6 × 0,3 | 1,2 × 1,2 |
| Erna Busch | 4 Mon. | 16. Febr. | 66 | 10 3/4 | Broncho-pneumonie | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. | 0,7 | 1 |
| Georg Ast | 4 Mon. | 25. März | 59 | 7 1/2 | | „ | Mitte 2. Rippe | — 0,4 i | 0,6 | 0,6 |
| Martha Jankowski | 4 Mon. | 27. Febr. | 53 | 7 | Oedema cerebri | „ | Mitte 2. Rippe | — abschl. | 0,4 | 0,8 |
| Otto Geisler | 5 Mon. | 14. Jan. | 59 | 8 1/4 | Broncho-pneumonie | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. | 0,3 | 1 |
| Helene Ragosch | 5 Mon. | 11. Febr. | 60 | 8 3/4 | Broncho-pneumonie | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — abschl. | 1 | 1 |
| Berthold Zimmermann | 5 Mon. | 4. März | 67 | 13 1/4 | Broncho-pneumonie | „ | Ob. Rd. 3. Rippe | 1,1 | 2,1 | 2,3 |
| Erwin Weiss | 6 Mon. | 25. Febr. | 64 | 7 | Enteritis catarrhalis | „ | Ob. Rd. 3. Rippe | — 0,4 i | 0,5 | 0,9 |
| Sophie Freiheit | 6 Mon. | 12. Juli | 65 | 12 | Kinder-Cholera. Enteritis | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. × abschl. | — abschl. × 0,3 i | 1,1 × 1,1 |
| Frieda Andres | 7 Mon. | 14. Febr. | 69 | 11 1/2 | Bronchitis | „ | 2. I.-R. | — abschl. | 0,5 | 1 |

| | Nach Eröffnung des Thorax | | | | | Thymus herausgenommen | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fehler zwischen Thymus Dämpfung ante und post mortem cm | Untere Grenze der Thymus | Breite der Thymus unter dem Manubrium sterni | Abstand der Lungen in der Höhe der 2. Rippe | Abstand der Lungen in der Höhe der 3. Rippe | Fehler zwischen Dämpfungs-Linie und Thymus-Lage | Länge cm | Breite cm | Dicke cm | Gewicht gr. | Besondere Bemerkungen | Breite des Manubrium sterni cm | Nummer des Falles |
| — | Mitte des 2. I.-R. | 3,1 | 1,6 | 1 | 0,5 | 4,5 | 3,3 | 0,7 | 3 | | 1,5 | 21 |
| — | Ob. Rd. 3. Rippe | 2,7 | 0,8 | zusammenliegend | 0,4 | 4,2 | 2,8 | 0,5 | 2,8 | | 1,4 | 14 |
| — | Unt. Rd. 4. Rippe | 2,5 | 1,1 | 0,9 | 0,6 | 6 | 2,6 | 0,6 | 3,1 | | 2,4 | 7 |
| — | Ob. Rd. 3. Rippe | 2,2 | 1,1 | zusammenliegend | 0,5 | 4,5 | 2,8 | 0,5 | 3,9 | | 1,5 | 31 |
| 0,3 | Mitte 3. Rippe | 3,3 | 1,3 | „ | 0,5 | 3 | 3,4 | 0,6 | 3,2 | ! | 2 | 48 |
| — | Unt. Rd. 3. Rippe | 3 | 1,5 | 0,3 | 0,3 | 4,3 | 3,1 | 0,6 | 3,2 | | 2 | 25 |
| — | Unt. Rd. 2. Rippe | 2,5 | 1,3 | 1,4 | 0,3 | 3 | 2,7 | 0,6 | 3 | | 2 | 28 |
| — | Mitte 5. Rippe | 2,1 | 1 | 0,4 | 0,2 | 6,8 | 2,5 | 0,7 | 7,8 | | 1,5 | 30 |
| — | Ob. Rd. 2. Rippe | 2,6 | 1,9 | 0,8 | 0,3 | — | — | — | — | | 2 | 12 |
| — | 3. I.-R. | 3,1 | 1,2 | 1 | 0,5 | 6 | 3,2 | 0,6 | 3,4 | | 2 | 23 |
| — | Unt. Rd. 4. Rippe | 4,1 | 3,5 | 2,7 | 1,4 | 8 | 4,1 | 0,8 | 15¼ | | 2,5 | 33 |
| — | Unt. Rd. 3. Rippe | 2,8 | 2 | 0,5 | 0,2 | 4,5 | 2,8 | 0,7 | 4 | | 2,5 | 27 |
| 0,3 | Ob. Rd. 4. Rippe | 2,6 | 2,2 | 2,2 | 0,4 | — | — | — | — | ! | 2,2 | 1 |
| — | Unt. Rd. 3. Rippe | 2,7 | 2 | 1,9 | 0,2 | 6 | 3 | 0,8 | 5,5 | | 2 | 24 |

| | | | | | | Vor Eröffnung des Th | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Name | Alter des Kindes | Datum der Section | Länge des Kindes | Gewicht des Kindes g | Krankheit und Todes-Ursache | Grenze der Thymus-Dämpfg. nach | | Thymus-Dämpfung überschreitet die Sternallinie | | Abstand Thym Dämpf von Mittel-l |
| | | | | | | Oben | Unten | Rechts cm | Links cm | Rechts cm |
| Hans Müller | 7½ Mon. | 10. März | 68 | 10 | Enteritis | Incisura sterni | Ob. Rd. 3. Rippe | 0,2 | 0,6 | 1,2 |
| Wilhelm Weigert | 9 Mon. | 1. Febr. | 66 | 13 | Keuchhusten. Bronchitis | „ | Mitte 2. Rippe | — abschl. | 1,2 | 1 |
| Kruhn | 10 Mon. | 6. Febr. | 65 | 12⅔ | Scharlach. Diphtherie | „ | Mitte 2. Rippe | — 0,2 i | 0,4 | 0,8 |
| G. Friedrich | 11 Mon. | 16. Jan. | 63 | 8 | Pneumonie | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — 0,2 i | 0,4 | 0,8 |
| Fritz Kleefeld | 11 Mon. | 22. Febr. | 65 | | Broncho-pneumonie | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | — 0,3 i | 0,9 | 0,7 |
| Kühl | 1 Jahr | 6. Febr. | 71 | 11½ | Keuchhusten. Broncho-pneumonie | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — 0,4 i | — abschl. | 0,9 |
| Hans Mitschner | 1 Jahr | 11. März | 76 | 13 | Scharlach | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — 0,5 i | 0,3 | 0,8 |
| Paul Bironski | 1 Jahr | 9. Febr. | 70 | 9¾ | Broncho-pneumonie | „ | Mitte 2. Rippe | — abschl. | 0,9 | 1 |
| Frieda Krügerke | 1 Jahr | 5. Octb. × 3. Octb. | 71 | 11½ | Keuchhusten. Tuberculosis miliaris | „ | Unt. Rd. 2. Rippe × Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. × 0,2 i | 0,8 × 0,4 | 1,3 × 1,1 |
| Carl Schönen | 13 Mon. | 26. Octb. × 24. Octb. | 99 | 11 | Tuberculosis miliaris | „ | Ob. Rd. 2. Rippe × ebenfalls | — abschl. × eben-falls | 0,5 × 0,3 | 1,2 × 1,2 |
| Alfred Michalski | 1¼ Jahr | 10. Jan. | 72 | 14 | Broncho-pneumonie | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | — 0,3 i | 0,3 | 0,7 |
| Erich Zirbel | 1¼ Jahr | 23. Jan. | 65 | 12¼ | Pneumonie. Broncho-pneumonie | „ | Mitte 2. Rippe | 0,5 | 0,2 | 1,5 |

| | Nach Eröffnung des Thorax | | | | | Thymus herausgenommen | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fehler zwischen Thymus Dämpfung ante und post mortem cm | Untere Grenze der Thymus | Breite der Thymus unter dem Manubrium sterni | Abstand der Lungen in der Höhe der | | Fehler zwischen Dämpfungs- Linie und Thymus-Lage | Länge | Breite | Dicke | Gewicht | Besondere Bemerkungen | Breite des Manubrium sterni | Nummer des Falles |
| | | | 2. Rippe | 3. Rippe | | cm | cm | cm | gr. | | cm | |
| — | Unt. Rd. 3. Rippe | 3 | 2,4 | 1,8 | 0,4 | 5,5 | 3 | 1,3 | 6¼ | | 2 | 43 |
| — | Unt. Rd. 5. Rippe | 3,5 | 1,3 | 0,8 | 0,3 | 8,2 | 3,6 | 1,1 | 6¾ | | 2 | 19 |
| — | Mitte 3. Rippe | 2,5 | 2,2 | 1,4 | 0,3 | 4,6 | 2,6 | 0,8 | 7 | | 2 | 35 |
| — | Mitte 4. Rippe | 2,5 | 1,7 | 1,1 | 0,3 | — | — | — | — | | 2 | 13 |
| — | 3. I.-R. | 2,9 | 0,9 | 0,8 | 0,3 | 5,3 | 3 | 0,5 | 3,6 | — | 2 | 26 |
| — | Ob. Rd. 3. Rippe | 3 | 2,4 | 2 | 0,8 | 6 | 3,3 | 0,6 | 5,3 | — | 2,6 | 36 |
| — | Ob. Rd. 4. Rippe | 2,9 | 1,8 | 1,2 | 0,5 | 5,8 | 3 | 0,7 | 5,5 | — | 2,6 | 38 |
| — | Ob. Rd. 5. Rippe | 3,2 | 1,7 | 1,3 | 0,3 | 8,5 | 3,4 | 0,6 | 4 | — | 2 | 22 |
| 0,6 | Unt. Rd. 3. Rippe | 3,5 | 1,5 | 1,5 | 0,1 | — | — | — | — | ! | 2,6 | 32 |
| 0,2 | Ob. Rd. 3. Rippe | 3,2 | 1,1 | 0,6 | 0,1 | — | — | — | — | ! Thymus u. verkäste Drüsen | 2,5 | 49 |
| — | Unt. Rd. 5. Rippe | 2,3 | 1 | 0,7 | 0,3 | 7,7 | 2,6 | 0,8 | 9,6 | — | 2 | 9 |
| — | Unt. Rd. 3. Rippe | 3,2 | 2,2 | 1,6 | 0,5 | 5,4 | 3,3 | 0,8 | 4 | Viele markig geschw. Mediastinal-Drüsen s. S. 52 II. Fall | 2 | 16 |

| | | | | | | Vor Eröffnung des T | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Name | Alter des Kindes | Datum der Section | Länge des Kindes | Gewicht des Kindes g | Krankheit und Todes-Ursache | Grenze der Thymus-Dämpfg. nach | | Thymus-Dämpfung überschreitet die Sternallinie | | Abstan Thy Dämp von Mittel |
| | | | | | | Oben | Unten | Rechts cm | Links cm | Rechts cm |
| ! Käthe Pusch | 1¼ Jahr | 21. Sept. × 19. Sept. | 78 | 18 | Pneumonie | Incisura sterni | Unt. Rd. 2. Rippe × Ob. Rd. 2. Rippe | — 0,3 i × 0,3 i | — abschl. × — abschl. | 0,7 |
| Fritz Lindemann | 1½ Jahr | 10. Jan. | 79 | 19 | Bronchitis capillaris | „ | Mitte zwischen Clavicula und 2. Rippe | — abschl. | — 0,3 i | 1,1 |
| Thormann | 1½ Jahr | 16. März | 90 | 17 | Meningitis tuberculosis. Tuberculosis miliaris | „ | 2. I.-R. | 0,4 | 0,7 | 1,6 |
| Paul Hartmann | 1½ Jahr | 16. März | 88 | 16 | Bronchitis Tuberculosis miliaris | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. | 0,3 | 1,1 |
| ! Erna Paguntke | 1 Jahr 7 Mon. | 30. Octb. × 7. Octb. | 75 | 11½ | Tuberculose. Phthisis pulmonum | „ | Unt. Rd. 2. Rippe × ebenfalls | — abschl. × eben-falls | 0,5 × 0,4 | Etwas über 1,2 × eben-falls |
| ! Charlotte Schülke | 1¾ Jahr | 31. Aug. × 30. Aug. | 76 | 14½ | Meningitis. Pneumonie | „ | Ob. Rd. 2. Rippe × ebenfalls | — abschl. × eben-falls | 0,7 × 0,4 | 1,1 × 1,1 |
| ! Alfred Rohde | 1¾ Jahr | 2. Octb. × 22. Sept. | 78 | 16 | Pneumonie. Pleuro-pneumonie | „ | Mitte 2. Rippe × Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. × eben-falls | 0,5 × 0,3 | 1,3 × 1,3 |

| | Nach Eröffnung des Thorax | | | | | Thymus herausgenommen | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fehler zwischen Thymus-Dämpfung ante und post mortem cm | Untere Grenze der Thymus | Breite der Thymus unter dem Manubrium sterni | Abstand der Lungen in der Höhe der 2. Rippe | Abstand der Lungen in der Höhe der 3. Rippe | Fehler zwischen Dämpfungs-Linie und Thymus-Lage | Länge cm | Breite cm | Dicke cm | Gewicht gr. | Besondere Bemerkungen | Breite des Manubrium sterni cm | Nummer des Falles |
| — zusammenhaltend | 3. I.-R. | 2,4 | 1,3 | 0,8 | 0,7 | 5 | 2,5 | 0,6 | | ! | 2 | 10 |
| — | Unt. Rd. 5. Rippe | 2,4 | zusammenliegend | | 0,5 | 9,6 | 2,4 | 1 | 9 | Emphysema interst. pulm. | 2,2 | 8 |
| — | Ob. Rd. 4. Rippe | 3,8 | 1,9 | 1,2 | 0,3 | 6,2 | 4,1 | 0,6 | 5,2 | Thymus u. verkäste Drüsen. S. S. 53. IV. Fall | 2,4 | 39 |
| — | Verkäste Mediastinal-Drüsen | | 0,9 | zusammenliegend | — | S. Seite 91 | | | | Verkäste Mediastinal-Drüsen | 2,2 | 40 |
| 0,1 | Unt. Rd. 4. Rippe | 3,3 | 1,6 | 1,5 | 0,3 | — | — | — | — | ! | 2,5 | 50 |
| 0,3 | Ob. Rd. 3. Rippe | 2,3 | 2,1 | 2,2 | 0,5 | — | — | — | — | ! | 2,2 | 4 |
| 0,2 | Ob. Rd. 3. Rippe | 3,4 | 1,1 | 0,9 | 0,3 | — | — | — | — | ! | 2,6 | 11 |

| Name | Alter des Kindes | Datum der Section | Länge des Kindes | Gewicht des Kindes | Krankheit und Todes-Ursache | Vor Eröffnung des T: Grenze der Thymus-Dämpfg. nach | | Thymus-Dämpfung überschreitet die Sternallinie | | Abstan Thy Dämp von Mitte |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | g | | Oben | Unten | Rechts cm | Links cm | Rechts cm |
| Otto Breitholz | 2 Jahr | 18. März | 81 | $10^3/_4$ | Scharlach. Lungen-Entzündung. Broncho-pneumonie | Incisura sterni | Mitte 2. Rippe | 0,4 | 0,6 | 1,6 |
| Georg Busch | 2 Jahr | 27. März × 24. März | 77 | 17 | Pneumonie. Broncho-pneumonie | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — 0,2 i | 0,4 | Etwas über 1 |
| Louise Schroeder | 2 Jahr | 5. Jan. | 77 | 15 | Tuberculosis miliaris. | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | 0,2 | 0,3 | 1,5 |
| ! F. Scobel | $2^1/_4$ Jahr | 5. Sept. × 2. Sept. | 80 | 19 | Tubercul. Hirnhaut-Entzündung. Arachnitis tuberculosa | „ | Ob. Rd. 2. Rippe × ebenfalls | — 0,4 i × — 0,3 i | 0,5 — abschl. | fast 0,9 × fast 1 |
| Friedrich Kryzrick | $2^1/_2$ Jahr | 23. Jan. | 78 | $12^3/_4$ | Bronchitis Gangraena pulm. dextr. | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. | 0,5 | 1,1 |
| ! Franz Karpe | $2^1/_2$ Jahr | 24. Nov. × 23. Nov. | 84 | $10^1/_4$ | Masern. Krämpfe. Broncho-pneumonie | „ | Unt. Rd. 2. Rippe × Mitte 2. Rippe | — abschl. × eben-falls | 0,4 × abschl. | Etwas über 1,2 × eben-falls |
| ! Srito-chorski | $2^3/_4$ Jahr | 2. Dez. × 30. Nov. | 86 | | Gehirn-Tumor Miliar-Tuberculose. Arachnitis tuberculosa | „ | Ob. Rd. 2. Rippe × ebenfalls | — abschl. eben-falls | — abschl. eben-falls | 1,5 × 1,5 |
| Heinrich Desaga | 3 Jahr | 6. Juli | 86 | 16 | Miliar-Tuberculose | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — abschl. | — abschl. | 1,3 |

| | Nach Eröffnung des Thorax | | | | | Thymus herausgenommen | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Fehler zwischen Thymus-Dämpfung ante und post mortem cm | Untere Grenze der Thymus | Breite der Thymus unter dem Manubrium sterni | Abstand der Lungen in der Höhe der 2. Rippe | Abstand der Lungen in der Höhe der 3. Rippe | Fehler zwischen Dämpfungs-Linie und Thymus-Lage | Länge cm | Breite cm | Dicke cm | Gewicht gr. | Besondere Bemerkungen | Breite des Manubrium sterni cm | Nummer des Falles |
| Rd. ppe — | Mitte 3. Rippe | 3,9 | 2,2 | 1,8 | 0,5 | 5,5 | 3,9 | 0,7 | 5 | — | 2,4 | 41 |
| -R. — | 3. I.-R. | 3,1 | 2,9 | 2,4 | 0,5 | 6,5 | 3,2 | 1,3 | 13,2 | — | 2,5 | 47 |
| -R. — | Ob. Rd. 3. Rippe | 3,3 | 0,7 | 1,3 | 0,2 | 5,3 | 3,3 | 0,6 | 3,4 | — | 2,6 | 6 |
| Rd. ppe 0,5 | Ob. Rd. 4. Rippe | 3,1 | 0,6 | zu-sam-men | 0,4 | — | — | — | — | ! | 2,5 | 5 |
| Rd. ppe — | Ob. Rd. 4. Rippe | 3,1 | 1,7 | 1,1 | 0,4 | 6,2 | 3,1 | 0,6 | 3 | ! Markige Medi-astinal-Drüsen. S. S. 52 II. Fall | 2,2 | 15 |
| Rd. ppe 0,4 | Ob. Rd. 5. Rippe | 3,5 | 2,3 | 1,5 | 0,6 | — | — | — | — | ! | 2,5 | 53 |
| Rd. ppe 0,4 | Ob. Rd. 4. Rippe | 3,4 | 1,9 | 1,6 | 0,4 | 6 | 3,5 | 0,7 | 5 | ! | 3 | 54 |
| Rd. ippe — | Unt. Rd. 2. Rippe | 3,1 | 2 | 0,5 | 0,5 | 3,4 | 3,4 | 0,6 | — | | 2,6 | 3 |

| Name | Alter des Kindes | Datum der Section | Länge des Kindes | Gewicht des Kindes | Krankheit und Todes-Ursache | Vor Eröffnung des Th: Grenze der Thymus-Dämpfg. nach | | Thymus-Dämpfung überschreitet die Sternallinie | | Abstand Thym Dämpf von Mittel-l |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Oben | Unten | Rechts cm | Links cm | Rechts cm |
| Elisabeth Apfelgrün | 3 Jahr | 25. Jan. | 88 | 19 | Tuberculosis disseminata | Incisura sternt | Mitte 2. Rippe | — abschl. | 0,9 | 1,3 |
| ! Anna Schummel | 3 Jahr | 7. Octb. × 3. Octb. | 87 | 18 | Masern. Diphtherie. Broncho-pneumonie | „ | Unt. Rd. 2. Rippe × Ob. Rd. 2. Rippe | — 0,3 i × — 0,5 i | 0,4 — abschl. | 0,9 × 0,7 |
| ! Hedwig Höcker | 3 Jahr | 6. Dez. × 27. Nov. | 92 | 21 | Scharlach. Abscessus cerebelli | „ | Unt. Rd. 2. Rippe × Ob. Rd. 2. Rippe | 0,9 × 0,5 | 0,3 × — abschl. | Etwas über 2,1 × Etwas über 1,7 |
| ! Elisabeth Henke | 3¼ Jahr | 4. Octb. × 3. Octb. | 90 | 16 | Otitis media. Broncho-pneumonie | „ | Mitte 2. Ripps × Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. × — abschl. | 0,7 × 0,4 | 1,4 × 1,4 |
| Elsbeth Scheele | 3½ Jahr | 8. März | 95 | 20 | Diphtherie. Broncho-pneumonie | „ | Mitte 2. Rippe | — 1,2 i | — abschl. | 0,5 |
| Rudolf Simon | 4 Jahr | 22. März | 95 | 22 | Scharlach. Broncho-pneumonie | „ | 2. I.-R. | — 0,4 i | — abschl. | 1,4 |
| Hans Weder | 4 Jahr | 28. Jan. | 98 | 25 | Scharlach. Sepsis. Broncho-pneumonie | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | 0,2 | 0,9 | fast 1,5 |
| Frieda Moebius | 4½ Jahr | 25. März | 89 | 19½ | Scharlach. Masern. Pharyngitis diphtherica | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — abschl. | 0,3 | Etwas über 1,2 |
| Willi Stolze | 4½ Jahr | 27. März | 100 | | Pneumonie | „ | Mitte 2. Rippe | — abschl. | — abschl. | 1,5 |

| | | Nach Eröffnung des Thorax | | | | | Thymus herausgenommen | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Fehler zwischen Thymus-Dämpfung ante und post mortem | Untere Grenze der Thymus | Breite der Thymus unter dem Manubrium sterni | Abstand der Lungen in der Höhe der | | Fehlerzwischen Dämpfungs-Linie und Thymus-Lage | Länge | Breite | Dicke | Gewicht | Besondere Bemerkungen | Breite des Manubrium sterni | Nummer des Falles |
| | cm | | | 2. Rippe | 3. Rippe | | cm | cm | cm | gr. | | cm | |
| as<br>alb<br>ppe | — | Unt. Rd.<br>2. Rippe | 3,3 | 3,2 | 2,6 | 0,2 | 5 | 3,4 | 0,7 | 5 | | 2,6 | 17 |
| .-R. | 0,6 | Ob. Rd.<br>5. Rippe | 3 | 1,6 | 1 | 0,5 | — | — | — | — | ! | 2,4 | 34 |
| Rd.<br>ppe | 0,7 | Unt. Rd.<br>2. Rippe | 3,3 | 1 | 0,8 | 0,3 | — | — | — | — | ! | 2,5 | 55 |
| Rd.<br>ppe | 0,3 | Ob. Rd.<br>3. Rippe | 4 | 1,3 | 1,4 | 0,5 | — | — | — | — | ! | 2,8 | 20 |
| as<br>alb<br>ppe | — | Ob. Rd.<br>3. Rippe | 3,2 | 1,8 | 1,3 | 1 | 5,5 | 3,5 | 0,6 | 4,5 | Grosser Fehler | 3,5 | 37 |
| Rd.<br>ppe | — | Mitte<br>3. Rippe | 3,6 | 2 | 0,4 | 0,5 | 6,5 | 3,8 | 0,8 | $6^3/_4$ | | 3,5 | 44 |
| Rd.<br>ppe | — | Ob. Rd.<br>2. Rippe | 3,1 | 1,6 | 1,6 | 0,5 | 4 | 3,1 | 0,6 | 4 | | 2,5 | 18 |
| L-R. | — | Ob. Rd.<br>4. Rippe | 3,5 | Linke Lunge ganz zurückgesunken | | 0,6 | 8,4 | 3,5 | 0,6 | — | | 2,6 | 45 |
| L-R. | — | 3. I.-R. | 3,4 | 1,6 | 1,4 | 0,4 | 6,5 | 3,7 | 0,8 | 9,8 | | 3 | 46 |

| Name | Alter des Kindes | Datum der Section | Länge des Kindes | Gewicht des Kindes | Krankheit und Todes-Ursache | Vor Eröffnung des Th | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Grenze der Thymus-Dämpfg. nach | | Thymus-Dämpfung überschreitet die Sternallinie | | Abstand Thym Dämpfu von d Mittel-L |
| | | | | | | Oben | Unten | Rechts cm | Links cm | Rechts cm |
| Erna Radke | 6 Jahr | 27. Febr. | 105 | | Scharlach. Endocarditis | Incisura sterni | Etwas oberhalb 2. Rippe | — 0,2 i | 0,5 | Etwas über 1 |
| Frieda Obst | 6½ Jahr | 20. März | 112 | 31 | Phthisis pulm. | „ | Unt. Rd. 2. Rippe | — 0,3 i | — abschl. | 1 |
| ! Alma Petznick | 7 Jahr | 20. Nov. | 110 | 26 | Gehirn-Tumor Multiple Gliome des Rückenmarks | „ | Ob. Rd. 2. Rippe × Etwas über ob. Rd. 2. Rippe | 0,2 × — abschl. | 0,5 × — abschl. | Etwas über 1,4 × Etwas über 1,2 |
| Margaretha Buggert | 8 Jahr | 22. Febr. | 117 | | Peritonitis fibrino-purulenta | „ | 1. Rippe | — 0,4 i | 0,2 | 0,8 |
| Frieda Urvell | 9 Jahr | 21. Nov. | 116 | 32½ | Lungen-Phthisis. Phthisis pulm. ulcerosa cavernosa | „ | Ob. Rd. 2. Rippe | — abschl. | 0,6 | fast 1,8 |

## Erklärungen der in den Tabellen gebrauchten Abkürzungen.

Ob. Rd. = Oberer Rand.
Unt. Rd. = Unterer Rand.
R. = Rippe.
I.-R. = Intercostal-Raum.
Mon. = Monat.
J. = Jahr.
! = Im Leben und nach dem Tode untersucht.
× = Ergebnis der Untersuchung im Leben.
— abschl. } = Mit der Sternal-Linie abschliessend.

| | Fehler zwischen Thymus-Dämpfung ante und post mortem cm | Nach Eröffnung des Thorax: Untere Grenze der Thymus | Breite der Thymus unter dem Manubrium sterni | Abstand der Lungen in der Höhe der 2. Rippe | Abstand der Lungen in der Höhe der 3. Rippe | Fehler zwischen Dämpfungs- Linie und Thymus-Lage | Thymus herausgenommen: Länge cm | Breite cm | Dicke cm | Gewicht gr. | Besondere Bemerkungen | Breite des Manubrium sterni cm | Nummer des Falles |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| L-R. | — | Ob. Rd. 2. Rippe | 3,1 | 3,9 | 4,8 | 0,3 | 5 | 3,3 | 0,7 | 8 | | 2,5 | 29 |
| . Rd. Rippe | — | Ob. Rd. 3. Rippe | 2,9 | 1,5 | 0,5 | 0,6 | 6 | 3 | 0,6 | 5,5 | | 2,6 | 42 |
| L-R. | Fast 0,7 | Ob Rd. 2. Rippe | 3,5 | Linke Lunge ganz zurückgesunken | | 0,4 | — | — | — | — | ! | 2,5 | 51 |
| . Rd. Rippe | — | Mitte 1. Rippe | 2 | — | — | 0,3 | — | — | — | — | | 2,5 | 2 |
| . Rd. Rippe | — | Verkäste Mediastinal-Drüsen | | 1,8 | 1,8 | -- | Verkäste Mediastinal-Drüsen | | | | | 3,5 | 52 |

— } = ... cm nach innen von der Sternal-Linie liegend.
... }

## Erklärung der Tafel I.

Vergl. Seite 45 und 46.

(Die Figuren sind auf die Hälfte verkleinert.)

Art und Weise des in vorliegender Arbeit ausgeführten Untersuchung-Verfahrens. (Vergl. Fall 32.)

Fig. 1. Vergleich zwischen:

\/ Thymus-Dämpfung ante } mortem, d. h. am Lebenden und
V Thymus-Dämpfung post } an der Leiche.

:::: Fehler zwischen beiden.

Obere Herzdämpfung (Taf. I, Fig. 1).

Fig. 2. Vergleich zwischen:



Thymus Dämpfung an der Leiche und



Thymus-Lage nach Herausnahme des Brustbeins.



mediale, vordere Lungen-Ränder.

Fig. 3. Vergleich zwischen:



Thymus-Dämpfung am Lebenden und



Thymuslage in der Leiche nach Herausnahme des Brustbeins.

Fig. 4. Vergleich zwischen:
Fig. I, II und III.

**Entwickelung der Figur der Thymus-Dämpfung aus 22 Fällen im Alter von 1 Monat bis 1 Jahr. (S. 45—47.)**

Fig. 5. höchster und tiefster } Stand der unteren Dämpfungs-Grenze.

----- kleinster
-·-·- grösster } Abstand der Dämpfung nach innen / aussen } von den Sternal-Linien.

Fig. 6. Numerisches Verhältniss des höchsten und tiefsten Standes der unteren Dämpfungs-Grenze in diesen 22 Fällen. (Als Maass-Einheit ist ½ mm angenommen.)

Seitliche Begrenzungen der Dämpfung im Mittel aus diesen 22 Fällen.

Fig. 7. Schema der Figur der Thymus-Dämpfung, aus Fig. 1 und 2 construirt.

Fig. 8. Mittlere wirkliche Figur der Thymus-Dämpfung aus den 22 Fällen.

# V.

# Ueber Kern-Veränderungen bei Muskelatrophie.

(Aus dem Berner pathologischen Institut.)

Von

Dr. Walther Kottmann,

Assistenten an der Medicinischen Klinik in Kiel.

(Hierzu Tafel II.)

Die folgenden Zeilen enthalten einen kleinen Beitrag zur Lehre von der Degeneration der Kerne. Die Formen, welche das Chromatin, sowie der Kernsaft bei dem Zugrundegehen der Kerne annehmen, sind hinsichtlich der Menge und Vertheilung in neuerer Zeit vielfach studirt und beschrieben worden. Ich erinnere hier an die Wand- und Gerüst-Hyperchromatose, an die Pyknose von Schmaus und Albrecht[1]), an die Karyorrhexis und Kariolysis. Das Folgende beschäftigt sich mit einem anderen Theil der Degenerations-Formen. Es handelt sich dabei um das Zusammenfliessen mehrerer Kerne zu grossen Klumpen, und namentlich um die sehr seltenen Formen, welche die Klumpen annehmen können. Ein Blick auf die Tafel wird schon ohne Weiteres zeigen, dass diese Processe weit über das hinausgehen, was man bisher als Verklumpung der Kerne bezeichnet hat.

In der Literatur finde ich nur wenige Mittheilungen, welche hier in Betracht gezogen werden können. De Coulon[2]) erwähnt bei seinen Studien über die Veränderungen der Schilddrüsen bei Cretinen Bilder, die er in ähnlicher Weise deutete. Er schreibt (Seite 63): „Grössere Strecken des Epithels, an welchen 3—4 normale Kerne und mehr Platz hätten, selbst solche von der Hälfte des Umfanges einer Alveole sind frei von Kernen, während in dem übrigen Theil 2—4 verklumpte Kerne in weiten und ungleichen Abständen sich finden. Man erhält den Eindruck, als ob mehrere bläschenförmige Kerne zu einigen wenigen ver-

[1]) Schmaus und Albrecht: Dieses Archiv, Bd. 138, Supplementheft.

[2]) De Coulon: Dies. Arch., Bd. 147.

klumpten Kernen zusammengeflossen wären, was natürlich auch ein Zusammenfliessen der Zellen, einen Schwund der Zellgrenze voraussetzt."

Die beiden folgenden Mittheilungen betreffen gerade die Muskeln, also das gleiche Gewebe, an welchem auch die von mir zu beschreibenden Formen sich finden.

Askanazy[1]) hat auf constante atrophische Zustände der Musculatur bei Morbus Basedowii hingewiesen. Er machte öfters auf das Zusammenfliessen der Kerne, beziehungsweise auf das Verschwinden der Grenzen innerhalb der Kernhaufen aufmerksam. Besonders interessante Formen beschreibt er in Fall III. Er sagt (Seite 141): „Die durch die Confluenz der Kerne entstehenden Gebilde nehmen nun mannigfaches Aussehen an, theils als dicke Klumpen oder Klexe, theils als platte Bänder, die sich um einen Faser-Abschnitt herumschlingen. An solchen dachrinnenartig gebogenen Kernplatten sind dann in ziemlich periodischer Anordnung helle, kleine Lücken eingeschaltet, die wahrscheinlich den centralen helleren Stellen der einzelnen Kerne entsprechen. Weiterhin können diese Bildungen aber ganz unregelmässige Contouren annehmen, stellenweise sehr lange, fadenartige Fortsätze in die contractile Substanz ausschicken, oder zu unregelmässigen, hellgefärbten Figuren degeneriren." Die begleitenden Abbildungen 4, 5 und 6 entsprechen vollständig demjenigen, was ich im Folgenden zu beschreiben habe.

Ferner erwähnt auch Freund[2]) bei einem Falle von Periarteriitis nodosa das Zusammenfliesen der Muskelkerne zu grösseren Klumpen. Doch scheint derselbe nur geringere Grade des Processes gesehen zu haben.

Die seltsamen Formen, welche ich beschreiben werde, gehen noch weit über das hinaus, was Askanazy beobachtet hat. Es handelt sich dabei um Individuen mit hochgradiger Abmagerung, gleichgiltig, welche Krankheit dazu geführt hat. Die hochgradigsten Veränderungen betreffen je einen Fall von Carcinoma oesophagi und von Leukaemie. Die geringeren Grade stammen von Anaemia perniciosa, Carcinoma cardiae, Carcinoma ventriculi, peripherische Lähmung, Tuberculose, Arteriosklerose. Die

[1]) Askanazy: Deutsches Archiv für klinische Medicin, LXI. Bd.

[2]) Freund: Deutsches Archiv für klin. Medicin, LXII.

Präparate wurden in gewöhnlicher Weise in Alcohol oder Formol gehärtet, in Celloidin eingebettet und geschnitten. Die Schnitte sind zum Theil ziemlich fein angelegt, 10 μ, aber es ist nicht einmal wünschenswerth, die Schnitte so fein zu machen, da die grösseren Platten von Kernsubstanz oft stark verbogen sind und daher sehr leicht bei feinen Schnitten verletzt werden können. Dickere Schnitte von 20 und 25 μ sind mehr geeignet, zumal da das über den Kernen gelegene Binde- oder Muskelgewebe ganz hell ist und die Betrachtung der Kernfiguren durchaus nicht hindert.

Diese eigenthümlichen Kernformen, wie sie namentlich Askanazy beschreibt, kommen auch in den höheren Graden von Kachexie, nicht blos bei Morbus Basedowii, vor. Sie finden sich bei hochgradiger Abmagerung der Musculatur, wenn auch nicht bei jeder Form derselben. Herr Prof. Langhans hat dieselben am hochgradigsten gesehen in einem Falle von Leukaemie (1890, VII, 12) und bei einem Falle von Carcinoma oesophagi (96, 3. XI). Diese beiden Fälle sind auch jetzt noch die exquisitesten, die im Berner Pathologischen Institut beobachtet wurden. Seit dem Erscheinen der Arbeiten von Askanazy kam noch ein Fall von Morbus Basedowii zur Section. Herr Prof. Langhans konnte in den Muskeln das Vorkommen von atrophischen Zuständen bestätigen, welche Askanazy beschreibt, namentlich auch die Kern-Wucherungen. Aber diese seltsamen Formen, die aus den zusammengeflossenen Kernen entstehen, fand er nicht in denselben.

An dieser Stelle möchte ich meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Langhans, für die Ueberlassung der Präparate, sowie für die rege Unterstützung während der Bearbeitung derselben meinen besten Dank aussprechen.

Ich gebe zunächst eine Schilderung der Muskeln in jenen beiden oben erwähnten Fällen. In beiden Fällen war ein hoher Grad der Abmagerung vorhanden, sowohl des Panniculus, wie auch der Musculatur. Die mir vorliegenden Präparate stammen vom Pectoralis major. Die Atrophie der Muskelbündel ist in beiden Fällen nicht so hochgradig, wie man sie bei neurotischen Atrophien der Musculatur sieht. Die Breite der Bündel beträgt 0,04 mm mit einigen Schwankungen nach oben und unten. Die

Querstreifung ist an den meisten deutlich, bald sind die Streifen ziemlich breit, in anderen Fällen sehr fein. In der Regel gehen dabei die Streifen nicht quer durch den Muskel hindurch, sondern machen Biegungen und scheinen in mannigfacher Weise verschoben zu sein. An anderen ist die Querstreifung nicht zu sehen, ihre Substanz erscheint hell, homogen.

Aber auch hochgradig atrophische Muskelbündel fehlen nicht ganz. Nur treten sie weniger hervor, da ihre Substanz sich nur ganz schwach mit Eosin färbt oder auch geradezu farblos ist. Sie bilden schmale Bänder von ca. 10 μ oder noch weniger Breite, ohne jede Spur von Querstreifung. Sie sind körnig, die Körner zum Theil sehr blass; hie und da sind noch einige gelbliche Körnchen zu sehen. Manchmal wird man erst durch einen abnormen Kernhaufen darauf aufmerksam, dass auf oder unter demselben ein blasses, schmales Muskelbündel verläuft. Das Vorkommen der zu beschreibenden Kernform richtet sich nun durchaus nicht immer nach dem Grade der Atrophie des Muskelbündels. Gerade die seltsamsten Formen liegen häufiger an Muskelbündeln von noch ziemlicher Breite.

Was nun die Kerne der Muskelbündel anlangt, so sieht man nur selten solche, die ganz normal sind, eine schön ovale Begrenzungslinie darbieten, und im Innern deutliche Chromatinkörner und Fäden besitzen. Andere, zahlreichere sind wohl auch von länglicher Form und liegen isolirt, wie die normalen Muskelkerne, aber ihre Begrenzungslinien sind unregelmässig. Die Kerne sehen aus wie geschrumpft, sie sind kleiner und namentlich schmäler, und scheinen also Kernsaft verloren zu haben, sehen aber immer noch bläschenförmig aus. Was man nun in erster Linie in atrophischen Muskeln erwarten kann, kürzere und längere Längsreihen von kleinen runden Kernen, die durch Theilung der normalen Kerne entstanden sind, das findet sich ziemlich spärlich. Solche Reihen sind ziemlich kurz, bestehen aus 6—8—10 Kernen, selten mehr, und sind nicht immer geradlinig und dem Muskelbündel parallel gestellt, sondern häufig gebogen und geknickt, namentlich oft in der Nähe des Endes recht- oder stumpfwinklig umgebogen. Oefter finden sich, namentlich an dem einen Ende, mehrere Kerne nebeneinander, sodass dasselbe in verschiedenem Grade anschwillt. Das sind dann

Uebergänge zu Haufen und Klumpen von Kernen, die viel häufiger sind und sehr wechselnde Formen haben. In ihnen liegen die bläschenförmigen Kerne dicht zusammen, manchmal so dicht, dass sie zusammengepresst erscheinen, und dass die Grenzlinien zwischen den einzelnen Kernen geradlinig verlaufen. In andern Fällen aber sind sie durch deutliche kleine Spalten getrennt, und jeder Kern hat seine schöne rundliche Form. Es fällt also hierbei auf, dass durch die Vermehrung der Kerne ganz unregelmässige Gruppen entstehen; die Theilung derselben erfolgt nicht bloss durch eine quere Linie, sodass die Theilstücke hintereinander liegen, sondern die Theilungs-Ebene liegt auch in anderen Richtungen, namentlich in der Richtung der Breite des Muskelbündels, und von solchen breiten, runden oder auch mehr oder weniger eckigen Haufen gehen dann oft noch in der Längsachse des Muskelbündels kurze Reihen von 3—6 Kernen aus, die auch wieder die oben erwähnten Unregelmässigkeiten der isolirten Kernreihen darbieten können. Man könnte diese Kerngruppen etwa mit der Anordnung von Staphylokokken vergleichen. Noch häufiger, als diese Gruppen, sind dann ferner noch ganz ähnliche Bildungen, welche wenigstens in der äusseren Form jenen Kerngruppen gleichen; aber die Kerne sind zu einem grossen Klumpen zusammengeschmolzen. Man kann im Innern desselben auch mit Oel-Immersion, Leitz $\frac{1}{15}$, nichts mehr von Trennungslinien der Kerne erkennen; nur an der Aussenfläche sieht man noch die einzelnen kleinen, runden Kerne mehr oder weniger stark hervorragen. Dabei ist aber auch noch eine weitere wichtige Umwandlung vorgegangen, die übrigens auch schon in den Gruppen deutlich von einander getrennter Kerne sich findet. Die Kerne sind nicht mehr bläschenförmig, es lässt sich nicht mehr Chromatin und Kernsaft unterscheiden, sondern das Haemalaun hat die Masse ganz gleichmässig dunkel gefärbt. So fallen diese Klumpen durch ihre intensive Färbung sofort ins Auge, an einzelnen Stellen in ziemlich regelmässigen Abständen stehend. Die Form dieser im Einzelnen zu beschreiben, ist überflüssig, denn es wiederholen sich alle Eigenthümlichkeiten, die ich von den Kerngruppen geschildert habe.

Neben diesen finden sich dann auch Gebilde von ähnlicher Form, die aber nicht mehr in der Dicke stark entwickelt sind,

sondern mehr Platten darstellen, welche der contractilen Substanz aussen angelagert sind. Abgesehen von diesem Unterschied in der Dicke, gleichen sie in Grösse und Form, wenn sie von der Fläche gesehen werden, den Kernklumpen. Doch ist bei vielen die Begrenzung eine geradlinige oder auch gezackte, letzteres besonders an den schmalen Seiten. Immerhin aber sind an manchen, besonders an den kleinen Formen, die halbkugeligen Vorsprünge zu sehen, die den kleinen runden Kernen entsprechen. Es kann daher kein Zweifel sein, dass es sich um weitere Umwandlung der Kerngruppen handelt. Sie haben im Ganzen eine längliche Form, sind etwa 0,04 mm lang und halb so breit, haben ungefähr die Dimensionen einer ziemlich grossen Epithelzelle, und sind natürlich der Längsachse des Muskelbündels parallel gestellt. Die Biegungen der Platten entsprechen in vielen Fällen der gewölbten Aussenfläche des Muskelbündels. Doch sind die Biegungen häufig auch recht unregelmässig. Dunkle Linien, welche der Längsrichtung parallel oder etwas schräg zu derselben über die Platten hinüberlaufen, scheinen vorspringenden Kanten zu entsprechen, die von den breiten Flächen ausgehen. Von den Kernklumpen unterscheiden sie sich ferner durch ihre hellere Färbung, so dass man sich auch von dem Fehlen der Kerngrenzen mit aller Bestimmtheit überzeugen kann. Die Färbung ist nicht überall von gleicher Intensität, sondern hellere und dunklere Stellen wechseln mit einander ab und gehen ganz allmählich in einander über. Dadurch wird das Flächenbild dieser Platten ein sehr wechselndes, und kaum eine gleicht vollständig der andern. Nur das ist bei allen übereinstimmend, dass die helleren Partien sich mehr in der Mitte finden. Nach dem Rande hin nimmt die Intensität der Farbe zu, und nach aussen wird die Begrenzung durch eine dunkle Linie gebildet, welche aber gegen das Innere nur ganz allmählich abblasst. Manchmal sind die dunkleren Flecke rundlich und entsprechen wohl den halbkugeligen Vorsprüngen, die nach dem Auge des Beschauers hin gerichtet sind und die gleiche Bedeutung haben, wie die gleichen Vorsprünge am Rande. In manchen finden sich nun noch kleine, helle Flecke, fast punktförmig, die sich wie Vacuolen ausnehmen, zum Theil aber jedenfalls Lücken darstellen. Die Kernplatten sind also hier perforirt. Zum Theil sind diese Lücken auf un-

vollständiges Zusammenfliessen der Kerne zurückzuführen. So sieht man dann und wann eine Platte, in welcher die Lücken so zahlreich und so regelmässig gestellt sind, dass dadurch die Platte in 2 oder 3 nebeneinander verlaufende, Perlschnüren ähnliche Reihen zerfällt. Aber in andern sind die Lücken unregelmässiger in Lagerung und sind wohl erst secundär entstanden. Solche werden dann auch grösser, so dass der Charakter der Perforation deutlicher hervortritt, und die hellblaue Platte wird so mehr in ein allerdings sehr unregelmässiges Reticulum aufgelöst.

Am seltensten sind nun Platten, welche sowohl durch ihre besondern Grössen-Dimensionen, als auch durch ihre Formen auffallen. Sie erreichen eine Länge bis 0,24 mm und eine Breite von 0,02—0,03 mm, in manchen Fällen aber auch mehr, und umgeben das mässig atrophische Muskelbündel etwa auf $\frac{1}{3}$ oder auf der Hälfte seines Umfanges, in manchen Fällen aber auch zu $\frac{2}{3}$, so dass sie also an Längsschnitten sowohl die obere, als auch die untere Fläche des Muskelbündels bekleiden, und am Rande desselben im optischen Durchschnitt gesehen werden. Hier kann man sich sehr schön überzeugen, dass sie sehr dünn sind. Sie stellen dann häufig nur eine feine, schmale, blaue Linie dar, begreiflicher Weise von dunklerer Farbe, als das Flächenbild der Platte. Ihre Seitenränder können ziemlich geradlinig sein, sind aber auch häufig unregelmässig gestaltet, gezackt, oder sie können auch wieder jene Vorbuchtungen darbieten, die den kleinen, runden Kernen entsprechen. Auch sie sind am Rande stärker gefärbt, wie im Innern, und zeigen recht häufig grössere und kleinere rundliche Perforationen.

Zu diesen beschriebenen Formen kommen dann ferner noch fadenförmige Bildungen. Sie sind auch von Askanazy erwähnt. In meinen Präparaten traten sie ausserordentlich in den Vordergrund. Dieselben stellten sich vielfach nur als feine blaue Linien dar, doch erreichen sie auch eine Breite von 1—2 μ. Ihre Länge ist sehr bedeutend, sie können das drei- bis vierfache der grösseren Kernplatten erreichen. Ihre Seitenlinien sind vielfach einander parallel, in anderen Fällen aber weichen dieselben gelegentlich etwas auseinander, um sich am Ende einer längeren oder kürzeren Anschwellung wieder zu nähern. Die schmäleren

stellen einfach nur blaue Linien dar, an den breiteren ist ebenfalls, wie an den Platten, die Mitte etwas heller, der Rand etwas dunkler, und wenn irgend wo eine etwas breitere Anschwellung sich findet, sieht man in derselben auch sehr häufig kleinere Vacuolen oder Lücken. Meist laufen sie der Achse des Muskelbündels parallel, doch auch schräg zu demselben, und namentlich die letzteren scheinen auch in das Muskelbündel selbst einzudringen, wie das auch Askanazy behauptet. Selten haben sie gebogenen Verlauf. Hie und da scheint ein solcher schmaler Faden bei starker Vergrösserung in regelmässigen Abständen unterbrochen und dadurch in ziemlich gleich grosse Theilstücke zerfallen, welche lebhaft an mächtigere Bakterien-Formen, wie z. B. Milzbrand-Bacillen, erinnern. In ihrem Volumen mögen sie den kleinen, runden Kernen entsprechen. Durch die Combination dieser Fäden mit den längeren Platten entstehen nunmehr die seltsamsten Formen.

Die betreffenden Platten gehören nicht zu den breiteren: ihre Breite beträgt — 0,01—0,03 mm, ihre Länge bis 0,1—0,15 mm. Besonders stark schwankt die Breite, die an vielen Stellen um die Hälfte oder ein Drittel der breiteren Stellen beträgt. Ihre seitlichen Begrenzungen verlaufen daher nicht parallel, sondern convergiren und divergiren, stellen gebogene und geknickte Linien dar, und sind hie und da noch etwas fein gezackt. Ihre Verlaufsrichtung ist im Grossen und Ganzen der Längsachse der Muskelbündel parallel, aber sehr häufig verlaufen namentlich die schmäleren Theile, welche die breiteren verbinden, in schräger Richtung, so dass also die Enden dieser Platten um ein Drittel oder selbst die Hälfte der Breite des Muskelbündels verschoben sein können.

An ihre Enden schliessen sich nunmehr die fadenförmigen Bildungen an, welche die hintereinander gelegenen Platten mit einander verbinden und sich daher oft spitzwinklig theilen; hie und da geht auch von den Seitenflächen ein Fortsatz aus, der nach kurzem Verlaufe in querer Richtung umbiegt oder auch in mehrere Aeste sich theilt, welche in der Längsrichtung des Muskelbündels verlaufen. So entsteht ein höchst unregelmässiges Netz, das noch seltsamere Gestalten annimmt, wenn die breiteren Platten von kleinen und grossen runden Lücken durchbrochen

sind. Dann löst sich gleichsam das Ganze in ein Netz auf mit sehr unregelmässigen, runden und länglichen Maschen, mit Balken, die theils breit, theils ganz schmal, fadenförmig sind. Man könnte diese Bilder mit Fettmassen vergleichen, die in dünner Lage auf einer Ebene verschmiert sind.

Diese Beschreibung giebt nur den allgemeinen Eindruck. Die einzelnen Bilder genauer zu schildern, ist unmöglich, da jedes von dem andern abweicht. Die beiden Abbildungen werden eine bessere Vorstellung erwecken, als selbst die ausführlichste Beschreibung vermag. Gar manchmal drängt sich unwillkürlich die Frage auf, ob es sich nicht um Verunreinigungen handle. Aber jedenfalls liegen keine Niederschläge des Farbstoffes vor, da sie in allen Dicken der Schnitte sich finden; zudem zeigen die an den grösseren gelegentlich immer wieder auftretenden kleinen, halbkugeligen Vorsprünge, dass sie zu jenen Bildungen gehören, welche durch Zusammenfliessen der kleinen, runden Kerne entstanden sind.

In den anderen Fällen hochgradiger Abmagerung, die ich noch untersuchen konnte, waren so ausgesprochene Degenerations-Formen der Kerne nicht vorhanden. Doch fanden sich in manchen derselben neben den Kernreihen auch die oben beschriebenen, unregelmässig gestalteten Kernhaufen, sowie auch grössere dunkelblaue Klumpen mit rosettenförmiger Begrenzung, ohne jede Andeutung von Kerngrenzen im Innern, ferner auch Kernfäden und hie und da auch blässere Kernplatten, welche keinen Zweifel lassen, dass sie wirklich aus zusammengeflossenen Kernen entstanden waren. Aber immerhin waren diese Veränderungen viel geringer und die Figuren namentlich kleiner, wenn auch im Einzelnen noch recht charakteristisch.

Das vorliegende Material genügt nicht, um mit Sicherheit zu entscheiden, unter welchen Bedingungen diese eigenthümlichen Bilder auftreten. Es ist zunächst auffallend, dass, obgleich die Muskeln makroskopisch einen sehr hohen Grad von Atrophie darboten, diese absonderlichen Kernformen doch nicht gerade an den schmälsten Muskelbündeln sich fanden, sondern, wenigstens recht häufig, ich möchte sagen, mit Vorliebe, an Muskelbündeln von noch ziemlich erheblicher Breite, von 0,04 mm mit einigen

Schwankungen nach oben und unten. Meist allerdings ist die Querstreifung an denselben nicht deutlich, viele erscheinen ganz homogen oder sehr blass und feinkörnig. Andere zeigen wohl Querstreifen, aber dieselben haben sehr unregelmässigen Verlauf, sind bald breit, bald sehr fein. Es macht den Eindruck, als ob in den höheren Graden der Atrophie des Muskelbündels diese Formen sich wieder zurückbildeten. Jedenfalls ist es sicher, dass diese Veränderungen bei Abmagerungs-Atrophie vorkommen, bei Phthisikern, bei Carcinomatösen. Ob sie auch bei neurotischen Atrophien vorkommen, erscheint zweifelhaft, denn dieselben sind doch bis jetzt in allen Stadien untersucht worden, und noch liegt keine derartige Beobachtung von ihnen vor.

Ich habe noch die Muskeln von einer sehr hochgradigen Atrophie spinalen Ursprunges ansehen können. Es handelt sich um einen Fall von Myelitis der unteren Hälfte des Rückenmarkes, welcher binnen einem Jahre zum letalen Ausgang führte. Er ist von Fräulein Forster[1]) in ihrer Arbeit über Muskelspindeln genau beschrieben, und ich kann nur das bestätigen, was dieselbe sagt. Man sieht nur Längsreihen von Kernen, hie und da eine kleine, sehr blasse, homogene Scholle als letzten Rest der contractilen Substanz eingeschoben, aber keine Andeutung von Zusammenfliessen der Kerne. Die Kernreihen sind, ich möchte sagen, mit einer mathematischen Regelmässigkeit einander vollständig parallel. Kernhaufen von unregelmässigen Formen finden sich nicht, nirgends ist eine Andeutung von Zusammenfliessen der Kerne zu sehen, und ebenso fehlen die fadenartigen Bildungen der Kerne. Ferner sind sie auch in dem von der gleichen Verfasserin beschriebenem Falle von progressiver Muskel-Atrophie nicht vorhanden. Ich muss jedoch bemerken, dass ich in einem Falle von Blei-Atrophie doch die geringen Grade der von mir beschriebenen Veränderungen gesehen habe, nehmlich Kernhaufen mit und ohne Kerngrenzen und Kernplatten von sehr wechselnder Form. Das deutet doch darauf hin, dass auch bei Atrophien, die durch Alteration der Nerven bedingt sind, ähnliche Bilder vorkommen können, und ebenso ist wohl auch das Vorkommen dieser Bilder bei Morbus Basedowii aufzufassen.

[1]) Forster, Laura: Dies. Arch., Bd. 137.

### Erklärung der Abbildungen zu Tafel II.

Fig. 1. Kerne aus atrophischen Muskeln bei Leukaemie. Leitz, Oel-Immersion $^1/_{16}$. Oc III.

Fig. 2. Kerne aus atrophischen Muskeln bei Carcinoma oesophagi. Zeiss, E. Oc III.

Fig. 3. Verschmierte Kerne aus atropischen Muskeln bei Leukaemie. Zeiss, F. Oe III.

# VI.

# Das Ependym der Hirnventrikel bei tuberculöser Meningitis.

(Aus der patholog.-anatom. Anstalt des Krankenhauses im Friedrichshain. Prosector: Prof. Hansemann.)

Von

Dr. Otto Walbaum, Assistenten.

Ueber die Veränderungen des Ependyms bei tuberculöser Meningitis war sehr wenig bekannt, bis Ophüls[1]) vor 2 Jahren den Beweis erbrachte, dass sie bei der Affection der Gehirnhäute fast in keinem Falle fehlen und selbst tuberculöser Natur sind. Durch Untersuchung von 28 Fällen bin ich in der Lage, die Feststellungen Ophüls' in vollem Umfange bestätigen zu können. Makroskopisch waren zwar die Granulationen im Ependym nicht immer wahrzunehmen, und zuweilen bedurfte es besonders scharfen Zusehens und genauer Durchmusterung auch der abgelegeneren

[1]) Ophüls, Ueber die Ependymveränderungen bei tuberculöser Meningitis. Dieses Archiv Bd. 150.

Die über den Gegenstand vorhandene Literatur ist ziemlich vollständig angeführt; ich füge noch hinzu:

Steffen in Gerhardt's Handb. d. Kinderkr. 1880: Das Epithel scheint weder von der Bildung der Tuberkel, noch von dem entzündlichen Process betroffen . . .

Niemeyer, Lehrb. d. spez. Path. u. Ther., 11. Aufl. 1885: Das Epithel war in einzelnen Fällen mit Knötchen besetzt, welche man für Tuberkel erachtete.

Winkel der Hirnhöhlenwände, um sie zu entdecken; meist aber fielen sie sofort auf, und liessen bezüglich ihrer Lokalisation keine Vorliebe für bestimmte Abschnitte des Ependyms erkennen. Wo sie spärlicher aufzufinden waren, bevorzugten sie allerdings in ausgesprochenster Weise die abhängigen Partien, die Falten und Winkel, genau wie es Ophüls schildert, und wie es für die nicht tuberculösen Knötchen der Ependymitis granularis schon länger bekannt ist. Den letzteren glichen sie auch in ihrem Aussehen so völlig, dass sie ohne Hülfe des Mikroskops nicht als andersartige Bildungen hätten erkannt werden können. Während aber ein causaler Zusammenhang zwischen Ependymitis granularis und Hydrocephalus internus nicht besteht[1]), scheint das für die Ependymitis tuberculosa wenigstens in so weit der Fall zu sein, als Ependym-Veränderungen ohne Vermehrung der Ventrikelflüssigkeit wohl nicht vorkommen, und während bei der ersteren das derbe Ependym fest mit dem von ihm bedeckten Nervengewebe verbunden ist, lässt es sich bei der letzteren von seiner macerirten Unterlage meist mühelos abheben[2]).

Zweimal gelang es mir selbst bei der mikroskopischen Untersuchung nicht, Erhebungen des Ependyms aufzufinden. Immerhin konnte in einem dieser Fälle durch den Befund von allerdings sehr spärlichen Tuberkelbacillen in oder unmittelbar unter dem Epithel der Wahrscheinlichkeits-Beweis erbracht werden, dass bei längerer Lebensdauer Granulationen sich entwickelt haben würden.

Die Untersuchungen zahlreicher Forscher haben längst der alten Henle'schen Anschauung den Boden entzogen, nach welcher das Ependym-Epithel direct dem Nervengewebe aufsitze. Nur Kölliker[3]) hält die unter dem Epithel liegende Schicht von parallelstreifiger Glia für eine, wenn auch in einem gewissen Alter fast regelmässig sich entwickelnde, abnorme Bildung. Kölliker mag Recht haben, wenn dieses „gewisse Alter" ein sehr

[1]) Virchow, Ueber d. granulirte Aussehen d. Wandungen d. Gehirnventrikel. Allg. Zeitschr. für Psych. u. psych.-gerichtl. Medicin 1846. III. Bd.

Weiss, Die Wucherungen der Kammerwände d. Gehirns. Med. Jahrb. der Gesellsch. Wiener Aerzte. 1878.

[2]) West, Pathol. u. Therap. d. Kinderkrankheiten 1872. Deutsch von Henoch.

[3]) Kölliker, Handb. d. Gewebelehre d. Menschen 1896.

jugendliches ist; bei Kindern von einem Jahre habe ich die Schicht schon sehr deutlich gefunden. Von dieser subepithelialen Schicht gehen sowohl bei der einfachen Ependymitis granularis, als auch bei der tuberculösen Form die Erhebungen aus; das Epithel ist im Wesentlichen nur passiv betheiligt. Die Eruptionen der ersteren genau zu schildern, gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit; nur möchte ich die wichtigsten Merkmale kurz hervorheben, wie ich sie an der Hand der vorhandenen Literatur[1]) und meiner eigenen Untersuchungen an 34 Fällen kennen lernte.

Sie sind ausserordentlich häufig; über die Hälfte der Gehirne von Erwachsenen zeigt sie bei aufmerksamer Betrachtung in mehr oder minder bedeutender Ausbreitung und Grösse. Die grössten Knötchen, wie sie mir besonders ein Fall (Sect. 1900, No. 32) darbot, bilden den Uebergang zu den sogenannten Fibromen des Ependym. Sie bestehen aus einer Wucherung der Gliafasern, die sich in dichten Streifen und Zügen schichtweise übereinander legen, oder aus dem Ependymgewebe schräg nach der Ventrikel-Oberfläche emporsteigen. Das Epithel wird durch sie emporgehoben, abgeflacht; auf der Kuppe der Knötchen geht es meistens verloren; oft wird es durch die von verschiedenen Seiten vordringenden Glia-Stränge aus seiner continuirlichen Lage gebracht und in die Tiefe der Knötchen verschoben, wo es in Form von Kreisen, Halbkreisen oder anderen drüsenähnlichen Bildungen auf senkrechten Schnitten oft wiederzufinden ist. Die Granula sind durchweg arm an Zellen; ausser dem verlagerten Epithel und spärlichen einkernigen Lymphocyten als Zeichen der chronischen Entzündung, kommen nur Gliazellen

[1]) Rokitansky, Handb. d. pathol. Anatomie.
Kaufmann, Lehrb. d. spec. pathol. Anatomie. 1896.
Ribbert, Lehrb. d. pathol. Histologie. 1896.
Ziegler, Lehrb. d. spec. pathol. Anatomie. 1898.
Virchow, a. a. O.
Weiss, a. a. O.
Magnan et Mierzejensky, Des lésions des parois ventriculaires et des parties sousjacentes dans la paralyse générale. Gaz. méd. de Paris 1874.
Schnopfhagen, Das Ependym der Gehirnventrikel und die in demselben bemerkbaren Granulationen. Jahrb. f. Psychiatrie 1882. III. Bd.

(Spinnenzellen, Deiters'sche Zellen) und zuweilen langgestreckte Elemente mit grossem vielgestaltigem Kern vor, die bei den tuberculösen Granulationen sehr zahlreich sind, und deren wahrscheinliche Bedeutung ich später besprechen will. Die Gefässe, die unter dem Ependym verlaufen, dringen in die Höcker niemals ein; öfter ist ihre Wand und der sie umgebende Lymphraum dicht von einkernigen, kleinen Lymphzellen eingenommen, und wo dies nicht der Fall ist, finden sich wenigstens vereinzelte Lymphocyten fast regelmässig. Sehr häufig ist der Befund von Corpora amylacea[1]), deren Vertheilung aber keine bestimmte Beziehung zu den Granulationen erkennen lässt.

Mit diesen im ganzen kernarmen und gliareichen, derben Knötchen sind die Erhebungen der Ependymitis tuberculosa nicht zu verwechseln. Der Nachweis von Tuberkelbacillen ist freilich kein zuverlässiges Unterscheidungs-Merkmal, obwohl von vornherein das Gegentheil anzunehmen wäre. Nicht selten findet man bei Erwachsenen, die an tuberculöser Meningitis gestorben sind, neben den für Ependym-Tuberculose charakteristischen Granulationen auch solche, die der Ependymitis granularis angehören: und wie gelegentlich in pathologische Bildungen anderer Organe Tuberkelbacillen einwandern[2]), so kann das auch beim Zusammentreffen von Ependymitis tuberculosa mit Ependymitis granularis geschehen. Bei der Häufigkeit dieser Combination ist die Seltenheit des Befundes von Tuberkelbacillen in den Knötchen der Ependymitis granularis sogar einigermaassen auffallend; die gewucherte Glia scheint, auch wenn die schützende Epitheldecke verletzt ist, dem Eindringen der Bakterien einen gewissen Widerstand entgegenzusetzen. Leichter mag den Bacillen das Eindringen in ein nicht tuberculöses Knötchen von der Seite her werden, wenn einmal in seiner unmittelbaren Nähe eine tuberculöse Eruption stattfindet; wenigstens legt die grössere Zahl von Bacillen und die Anordnung der Glia diese Auffassung sehr nahe. — Die Veränderungen, welche die eingewanderten Tuberkel-

[1]) Sie werden schon von Schnopfhagen (a. a. O.) beschrieben, und zwar als degenerirte Rundzellen.

[2]) Hansemann, Die secundäre Infection mit Tuberkelbacillen. Berl. klin. Wochenschr. 1898. Die weitere Literatur über diesen Gegenstand ist hier angegeben.

bacillen in den Knötchen machen, sind stets so gering, dass ihr Charakter dadurch nicht leidet. Höchstens könnte eine leichte Vermehrung der Lymphocyten oder ein verirrter mehrkerniger Leukocyt darauf aufmerksam machen.

Die Tuberkelbacillen in den Knötchen der tuberculösen Ependymitis nachzuweisen, gelingt immer leicht. Gewöhnlich sind in jedem Schnitt wenigstens einige enthalten, nur selten ist man gezwungen, mehrere oder gar viele Schnitte zu durchmustern. In vereinzelten Fällen sind sie in ausserordentlich grosser Zahl vorhanden, ohne dass der histologische Befund eine solche Reichlichkeit vermuthen lässt. Ihre Lage innerhalb des Knötchens richtet sich danach, wie dieses selbst entstanden ist, bezw. welcher Schicht des Ependym es angehört. Bei den oberflächlichen, offenbar durch Infection von der Ventrikel-Oberfläche aus entstandenen Granulationen liegen sie in dem aufgelockerten und regelmässig Defecte aufweisenden Epithel oder unter demselben, zwischen den Zellen zerstreut, seltener in Zellen eingeschlossen; hier ist ihre Zahl meist geringer, als bei den tiefliegenden Knötchen, die sich um ein kleinstes Gefäss und aus diesem entwickelt haben. Von dem centralen Gefäss aus breiten sich die Tuberkelbacillen, nach der Peripherie hin spärlicher werdend, aus. Im Lumen dieser, sowie auch der grösseren Gefässe gelang es mir nie, Bacillen aufzufinden, doch konnte ich sie einige Male in den Lymphscheiden nachweisen. Trotzdem muss ich, wie Ophüls, die Frage offen lassen, ob die Gefässe oder die Lymphbahnen die Infectionswege darstellen, da die Möglichkeit eines Ueberganges aus den ersteren in die letzteren keineswegs ausgeschlossen erscheint.

Mit der gewöhnlichen Ependymitis granularis hat die tuberculöse Form die kleinzellige Infiltration der Gefässwände und der perivasculären Lymphscheiden gemein, nur ist sie bei dieser viel häufiger, fast regelmässig vorhanden, und ihr Grad geht parallel mit der Schwere der übrigen Ependym-Veränderungen. Auch sind meist den einkernigen Rundzellen einzelne mehrkernige Elemente beigemischt, die ich bei der gewöhnlichen sklerosirenden Form niemals sah. Beide Arten der Rundzellen dringen auch in die Knötchen selbst vor, wo sie, etwa in demselben gegenseitigen Verhältniss, einen nicht unbeträchtlichen

Theil der Zellen ausmachen. Nur in einem Falle bildeten die multinucleären Leukocyten die Hauptmasse, nicht nur der dem Blute entstammenden, sondern aller die Knötchen constituirenden Zellen, ohne dass ausser den zahlreichen Tuberkelbacillen irgend welche andere Mikroorganismen nachzuweisen waren. Dabei war das Grundgewebe der Knötchen nicht mehr verändert, als in den tiefliegenden Heerden gewöhnlicher Art. Die Glia war aufgelockert, in der Umgebung des kleinen centralen Gefässes theilweise zerstört, in der Peripherie concentrisch angeordnet.

Ueberhaupt wird die Glia bei der tuberculösen Ependymitis nur passiv in Mitleidenschaft gezogen, indem sie durch die sich immer mehr ausbreitenden Zellwucherungen allmählich, und zwar vom Centrum zur Peripherie fortschreitend, zum Schwunde gebracht wird. Im Allgemeinen findet eine Vermehrung weder der Gliafasern, noch der -Zellen statt, wenn es auch durchaus nicht auffallen wird, dass in der Umgebung der Heerde zuweilen kleine Wucherungen gefunden werden, die, als Reaction des Gewebes auf den Infections-Reiz den Zweck haben, die Ausbreitung des Processes zu verhindern. Auf diese Weise entstehen dann häufig kleine, auf dem Querschnitt annähernd kreisförmige Heerde mit angedeuteter concentrischer Schichtung, wie in anderen Organen, nur mit dem Unterschiede, dass in diesen die Umgebung der Tuberkel aus Bindegewebe besteht.

Die Gliazellen sind als solche immer leicht zu erkennen; ihr runder oder ovaler, heller Kern ist von einem deutlichen und in Fasern auslaufenden Zellleib umschlossen. Alles, was nicht dieser Charakteristik entspricht, kann ich nicht als Gliazellen oder Abkömmlinge derselben anerkennen. So auch nicht die so sehr zahlreichen, vielgestalteten Elemente, die wohl in keinem Ependym-Tuberkel fehlen, und in manchen fast die Hauptmasse des gesammten Zellmaterials ausmachen. Von diesen Elementen sehe ich nichts weiter, als den langgestreckten, chromatinarmen Kern; ein Zellleib ist nirgends erkennbar. Ophüls will Uebergangsformen zwischen den fraglichen Gebilden und Gliakernen gesehen haben und zeichnet auch solche ab. Das Präparat kann doch nur etwas Fertiges wiedergeben, es zeigt leider nicht, wie sich etwas entwickelt; und die Beobachtung dieses activen Vorganges allein könnte hier mit Sicherheit eine Entscheidung

bringen. Ich möchte vielmehr die genannten Elemente als in Wanderung begriffene Abkömmlinge der Lymphgefäss-Endothelien, als „epithelioide Zellen“ (Virchow) betrachten, um so mehr, als sie auch in den Tuberkeln anderer Organe und bei manchen sonstigen pathologischen Processen vorkommen, wo sie doch nicht von der Glia hergeleitet werden können.

Dass überhaupt eine Wucherung der Lymphgefäss-Endothelien stattfindet, ist sicher. Nicht nur innerhalb der Ependym-Tuberkel, sondern zuweilen noch zahlreicher in dem nicht von Knötchen durchsetzten Theil des Ependyms liegen Zellen mit deutlichem, oft spindelförmigem, ziemlich intensiv mit Eosin färbbarem Leib und grossem, rundlich-ovalem, hellem Kern, die ich als gewucherte Endothelien auffasse. In einzelnen Fällen sind sie in Reihen angeordnet, die parallel zu einander und zum Epithel innerhalb des Ependyms verlaufen. In dieser Anordnung haben sie ziemlich viel Aehnlichkeit mit den Zellreihen, die in Längsschnitten durch grössere Faserzüge aus den verschiedensten Gegenden des Grosshirns und im Chiasma so zahlreich sind, und die ohne Frage Lymphgefäss-Endothelien darstellen, wie man durch ihr Verhalten zu den Blutgefässen deutlich sehen kann. Die Elemente dieser Zellreihen haben freilich niemals einen erkennbaren Zellleib.

Ganz abgesehen von der thatsächlichen Beobachtung gewucherter Endothelien, wird schon die reine Ueberlegung zu dem Resultate führen, dass solche vorhanden sein müssen, wenn anders der Satz von dem Ursprung des Tuberkels aus den Abkömmlingen des Mesoderms seine Gültigkeit behalten hat. Das gesammte Nervensystem, mit Einschluss der Neuroglia, kann, als ektodermale Bildung, nach den bisherigen Erfahrungen nur secundär von der Tuberculose ergriffen werden; der primäre Sitz müssen die Gefässe und Lymphbahnen mit ihrem sämmtlich dem Mesoderm entsprossenem Gewebe sein. Daher möchte ich auch den oberflächlichen tuberculösen Ependym-Granulationen den Namen „Tuberkel“ absprechen. Hier dringen die Bacillen in das Gewebe ein und machen Veränderungen, die anatomisch keine Spur von Aehnlichkeit mit Tuberkeln haben. Ganz anders ist es bei den tiefen Knötchen. Diese beweisen, wie schon erwähnt, durch ihre Lage regelmässig ihren Ursprung aus einem kleinen

Gefäss oder einer Capillare, die meistens im Centrum noch deutlich sichtbar sind. Der Bau dieser Knötchen erscheint je nach der Schnittführung verschieden; verläuft der Schnitt parallel zu dem Gefässchen, so entstehen Bilder, die mit Tuberkeln kaum verglichen werden können: Es sind Anhäufungen verschiedenartiger Zellen, die ohne scharfe Grenze in die Umgebung übergehen. Die Glia bildet ein nach dem Centrum zu sehr lockeres werdendes Netzwerk, nach der Seite des Epithels und des Nervengewebes geben einige etwas derbere Gliazüge einen leidlichen Abschluss. Wird ein solcher Heerd quer getroffen, so hat man das typische Bild eines Tuberkels: eine annähernd kreisförmige Zellanhäufung mit deutlichem, in der Mitte zuweilen unterbrochenem Reticulum wird von concentrisch angeordneten dichteren Gliazügen umgeben. Nur Riesenzellen und centrale Verkäsung habe ich nicht ein einziges Mal aufgefunden, doch hege ich nicht den geringsten Zweifel, dass sie vorkommen können. Offenbar führte in den von mir untersuchten Fällen die allgemeine Tuberculose so früh zum Tode, dass diese Veränderungnn nicht Zeit hatten, sich auszubilden. Wahrscheinlich ist auch das geringe Alter der Knötchen der Grund dafür, dass das centrale Gefäss fast immer deutlich zu sehen ist, während doch sonst als Charakteristicum des Tuberkels die Gefässlosigkeit angegeben wird. In jungen Tuberkeln anderer Organe sind übrigens schon öfter[1]) Gefässe nachgewiesen worden.

Kleine Blutungen in der Nachbarschaft der Ependym-Tuberkel sind keine Seltenheit, sie bieten eine erwähnenswerte Besonderheit nicht dar.

Während im Centrum der tiefliegenden Heerde die Glia meistens schon erheblich zum Schwund gebracht ist, zeigt sie in den oberflächlichen Knötchen eine grössere Widerstandskraft. Durch das entzündliche Exsudat sind zwar ihre Maschen erweitert, einzelne Fasern sind zerrissen und ragen zwischen den aufgelockerten Epithelien frei in die Ventrikelhöhle vor. Das Epithel ist oft auf weite Strecken von seiner Grundlage abgehoben, und

[1]) Schmaus und Albrecht: Untersuchungen über die käsige Nekrose des tuberculösen Gewebes. Dies. Arch., Bd. 144. Justi: Ueber die Unna'schen Plasmazellen in den normalen und tuberculösen Granulationen. Dies. Arch., Bd. 150.

steht mit dieser nur noch durch die von jeder Zelle ausgehenden basalen Fäden (Ependymfasern) in Zusammenhang. Dabei ist es in seiner Continuität vielfach durch kleine Lücken, die Eintrittspforten der Infections-Erreger, unterbrochen, oft auch ist die unter ihm befindliche Zellwucherung so mächtig geworden, dass sie das bedeckende Epithel durchbrach und sich pilzförmig oberhalb desselben ausbreitete.

Dadurch, dass die tiefliegenden Heerde sich ausdehnen, begünstigen sie eine Lückenbildung im Epithel und geben so den Anlass zur Entstehung eines oberflächlichen Heerdes. Dieselbe Rolle spielen die unter dem Ependym verlaufenden grösseren Gefässe, welche durch die Entzündung in einen Zustand stärkerer Füllung gerathen. Der von ihnen ausgehende vermehrte Exsudations-Strom trägt dann noch das Seinige dazu bei, das gespannte Epithel zu zerreissen. So kommt es, dass die oberflächlichen Heerde sich mit Vorliebe über den tiefen Heerden und über den Gefässen entwickeln, ohne mit beiden in anatomischem Zusammenhang zu stehen. Weiterhin sind diejenigen Stellen, wo das Epithel Falten und Nischen bildet, vor allem auch die unmittelbare Nachbarschaft von Knötchen der gewöhnlichen Ependymitis granularis der Gefahr ausgesetzt, Epithel-Verletzungen zu erleiden, und daher auch von den oberflächlichen tuberculösen Processen bevorzugt.

Ob es den Bacillen möglich ist, durch das unverletzte Epithel hindurchzudringen, habe ich an der Hand meiner Präparate mit Sicherheit nicht feststellen können.

Die tiefliegenden Knötchen haben, so weit ich sehen kann, keine Prädilections-Stellen; auch finde ich keinen Anhalt dafür, dass durchschnittlich in einem Ventrikel die oberflächliche, in einem andern die tiefliegende Form vorwiegen sollte, wenn auch der einzelne Fall in dieser Beziehung oft deutliche Unterschiede aufweist.

Wenn sich bei nicht disseminirter Tuberculose einzelner Organe oder bei eitriger Meningitis im Ependym Granulationen fanden, so zeigten sie regelmässig — ich habe 34 Fälle dieser Art untersucht — den typischen Bau der bei der Ependymitis granularis vorkommenden Knötchen. Tuberkel-Bacillen oder andere Mikroorganismen liessen sich in ihnen nicht nachweisen.

Die Mehrzahl der vorstehenden Angaben ist fast in gleicher Form schon von Ophüls gemacht worden, und ich habe die Einzelheiten nur wiederholt, um seine Untersuchungs-Resultate zu bestätigen und dem Leser ein abgeschlossenes Bild von einer Affection zu geben, die trotz ihrer grossen Häufigkeit der Aufmerksamkeit der Pathologen so lange fast völlig entgangen war.

Zum Schluss möchte ich zusammenfassend noch einmal hervorheben, dass bei der tuberculösen Meningitis im Ependym vier Arten von Granulationen vorkommen können, von denen aber nur die unter Nr. 3 und 4 aufgeführten Arten für die Ependymitis tuberculosa charakteristisch sind und fast in keinem Falle fehlen:

1) Knötchen, die einer gleichzeitig vorhandenen Ependymitis granularis angehören;

2) ebensolche mit secundärer Einwanderung von Tuberkelbacillen und zuweilen mit leichter Vermehrung der Rundzellen;

3) oberflächliche, durch Einwanderung der Tuberkelbacillen von der Ventrikelhöhle aus erzeugte Zellanhäufungen;

4) in der Tiefe des Ependym liegende, anatomisch als Tuberkel zu bezeichnende Gebilde.

# VII.

# Die histologischen Vorgänge bei der Heilung von Eierstocks-Verletzungen und die Regenerations-Fähigkeit des Eierstocksgewebes.

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie an der Kaiserlichen medicinischen Militär-Akademie zu St. Petersburg.
Dir. Prof. Dr. K. N. von Winogradow.)
Von
Dr. med. Alexander Maximow.
(Hierzu Tafel III.)

Die besondere Stellung, die die Sexualzellen im Gegensatz zu den somatischen Zellen im Organismus einnehmen, die Complicirtheit des Baues der Sexualdrüsen und das fast vollständige Fehlen von einschlägigen Arbeiten in der Literatur haben mich bewogen, experimentelle Untersuchungen über die pathologische Regeneration der Sexualdrüsen anzustellen. Die Resultate, die dabei am Hoden erzielt wurden, habe ich vor einiger Zeit bereits veröffentlicht (Maximow 14). In der vorliegenden Arbeit soll über meine, die histologischen Processe bei der Heilung von aseptisch ausgeführten Eierstock-Verletzungen betreffenden Untersuchungen und über die von den verschiedenen Geweben des Eierstockes dabei offenbarte Regenerations-Fähigkeit berichtet werden.

## Literatur.

Meines Wissens giebt es überhaupt nur zwei Arbeiten, die sich auf das uns interessirende Thema unmittelbar beziehen. Lothrop (13) experimentirte in der Weise, dass sie junge (9-monatliche) Kaninchen, einmal auch eine 6 Monate alte Hündin laparotomirte und die Eierstöcke dann verletzte, indem sie das Organ mit einer Pincette rechtwinklig zur Längsaxe quetschte, aus demselben ein keilförmiges Stück excidirte, das untere Ende des Organs amputirte, oder endlich eine Catgut-Ligatur durch die Eierstocksubstanz zog; dann wurden die Eierstöcke in Intervallen von 12 Stunden bis 22 Tagen nach der Operation histologisch untersucht. Nach 5—8 Tagen hat die Verf. dabei eine bedeutende Vergrösserung des ganzen verletzten

Organs gefunden, und dieser Zustand soll nun nach ihr erstens von einer ausgedehnten Einwanderung von Leukocyten in den Eierstock, andererseits von einer Proliferation der Primordial-Eier, der Grundzellen und des Bindegewebes herrühren. Die Beschreibung dieser „Regeneration" ist merkwürdig mangelhaft; vom Keimepithel wird gar nichts erwähnt, die jedenfalls sehr merkwürdige Thatsache der Vermehrung von Eiern wird bloss angegeben, nicht beschrieben, geschweige denn bewiesen, ebenso wenig beweisen auch die Beschreibung und die Zeichnungen der Verf. die Annahme einer Vermehrung der Grundzellen, welche dabei ohne hinlänglichen Grund einfach Epithelzellen genannt werden.

Es mag noch erwähnt werden, dass die Verf. im Dotter der Eier oft besondere, runde, dunkel gefärbte, glänzende Körperchen gefunden hat, welche, soviel der äusserst unklaren Beschreibung zu entnehmen ist, von ihr für eingewanderte Leukocyten gehalten werden, und die in besonders grosser Anzahl in den operirten Eierstöcken beobachtet wurden.

Die zweite Arbeit von Sselesnew (25) ist nur in russischer Sprache erschienen und deshalb im Auslande ganz unbekannt geblieben. Der Verf. hat ebenfalls nach traumatischen Verletzungen des Kaninchen-Ovariums Infiltration des Gewebes mit Leukocyten und mitotische Vermehrung der Grundzellen (soviel man nach der Beschreibung des Verf. urtheilen kann, sind darunter einfache Bindegewebszellen des Eierstock-Stromas gemeint) beobachtet. Es ist nicht zu begreifen, weshalb Sselesnew, der an Kaninchen-Eierstöcken arbeitete, wo die Stromazellen (Harz'sche Segmentalzellen) so ausserordentlich stark entwickelt sind, dass sie über alle anderen Gewebs-Elemente praevaliren, derselben, ebenso wie auch des Keimepithels, mit keinem Worte erwähnt. Jedenfalls hebt Sselesnew hervor, dass er progressive Erscheinungen von Seiten der Eier und Follikel niemals hat finden können.

An dieser Stelle können sodann noch zwei neuere interessante Arbeiten Erwähnung finden, die, obwohl sie an niederen Thieren ausgeführt sind, unser Thema doch streifen. Pfister (16) untersuchte die Veränderungen im Eierstocke von Fröschen unter dem Einflusse von Entzündung erregenden Agentien, und injicirte zu diesem Zwecke in die Masse des Eierstockes kleine Terpentin-Mengen. Von Seiten der Eier hat er gar keine progressiven Erscheinungen bemerken können: die Eizellen gingen in der Umgebung der verletzten Stellen zu Grunde, wobei das Keimbläschen verschiedene degenerative Veränderungen durchmachte, die Kerne des Follikel-Epithels in den Dotter eindrangen und denselben allmählich resorbirten, so dass der ganze vom Ei eingenommene Raum mit einer eigenthümlichen, netzartigen Protoplasma-Masse erfüllt wurde, in welcher die Follikel-Kerne zerstreut lagen. In der Folge wuchsen auch Gefässe ein, aus welchen Leukocyten emigrirten und schliesslich schrumpfte das Ei ganz zusammen. In neuester Zeit sind diese Beobachtungen durch Levi (12) noch vervollständigt worden. Dieser Verf. fand die von Pfister beschriebenen Rückbildungs-Erscheinungen

auch in normalen Eierstöcken vor, obwohl unvergleichlich schwächer entwickelt. In den mit Terpentin injicirten Eierstöcken beobachtete er noch einen besonderen Typus von Veränderungen an den Eiern, wobei die Dotterhaut erhalten bleibt oder sich sogar verdickt, der Dotter auf eine nicht näher zu bestimmende Weise resorbirt wird, die Follikelkerne aber doch sehr merkwürdige Alterationen aufweisen, indem sie sich ausserordentlich in der Richtung nach dem Centrum des Eies hin verlängern.

Bei Entzündung der Eierstöcke der Amphibien machen die Eizellen also jedenfalls keine progressiven Veränderungen durch; sie gehen auf diese oder jene Weise zu Grunde, wobei der Inhalt des Eies eine Attraction auf die Follikelzellen ausübt, die entweder in einer directen Einwanderung der Follikelkerne in den Dotter, oder bloss in einer enormen Verlängerung derselben ihren Ausdruck findet. Nach den Beobachtungen von Levi offenbaren die grössten Eier die geringste, die kleinsten die grösste Widerstandsfähigkeit.

Nach Pasewaldt (15), einem Schüler von Ribbert, soll eine compensatorische Hypertrophie der Ovarien bei Kaninchen, welche in einer Vergrösserung der Zahl der Primär-Follikel ihren Ausdruck findet, möglich sein. Er stützt sich dabei übrigens ausschliesslich auf einfache Zählungen der Follikel an einzelnen Schnitten, macht aber gar keine Angaben über das „Wie" der Vermehrung der Eizellen und über die auftretenden histologischen Processe, so dass seine Schlüsse nicht für bewiesen gelten können. Es hat übrigens später auch Ribbert (19) selbst darauf hingewiesen, dass die angeführte Frage noch nicht entschieden ist.

Während nun das Eierstocksgewebe nach den bisherigen Untersuchungen der Regeneration und der compensatorischen Hypertrophie nicht besonders fähig zu sein scheint, giebt es in der Literatur manche Angaben, die für eine ausgesprochene Ueberlebungs- und Transplantations-Fähigkeit der Eierstöcke, und speciell der parenchymatösen Elemente derselben sprechen. So haben Grigorjew (8) und Knauer (11), welche bei Kaninchen die Ovarien exstirpirten und sofort wieder in die Bauchhöhle, gewöhnlich desselben Thieres, einsetzten, gefunden, dass das implantirte Organ dabei fest anwächst, wobei die Eier ihre Lebensfähigkeit bewahren, so dass sich die betreffenden Thiere nach der Anheilung der transplantirten Ovarien sogar als zeugungsfähig erwiesen. Im Gegensatz zu den negativen Resultaten Arendt's (1) wird dasselbe auch von Ribbert (20, 21) bestätigt. Schon früher hatte er beobachten können, dass in kleinen Stücken von Eierstockgewebe, nach Einpflanzung derselben in die vordere Augenkammer, die Eier und das Follikel-Epithel, das letztere erst nach längerer Zeit, zu Grunde gehen, das interstitielle Gewebe hingegen auffallend lange erhalten bleibt. Seine neueren, an Meerschweinchen angestellten Untersuchungen haben gezeigt, dass fast alle Ovarien, die an das Ligamentum latum oder an das Uterushorn befestigt werden, anwachsen. Wie eine genaue histologische Untersuchung zeigte, blieben dabei Keimepithel, Tunica albuginea und die an

der inneren Grenze der letzteren liegenden kleinen Follikel dauernd erhalten: einige Tage nach der Operation erscheint sogar das eingepflanzte Organ stets bedeutend vergrössert, ein Umstand, der hauptsächlich von der Auflockerung und der Vergrösserung der Zellen der Tunica albuginea abhängt. Die grösseren Follikel und die tiefer liegenden, von aussen her mit Nahrung also weniger versorgten Theile des Stroma, ebenso wie die Corpora lutea, verfallen hingegen der Degeneration und werden allmählich durch aus dem Lig. latum stammendes, jugendliches, gefässhaltiges Bindegewebe resorbirt und substituirt; das letztere ist sehr dichtzellig und erscheint bereits nach 30 Tagen dem normalen Stromagewebe sehr ähnlich. In den auf solche Weise künstlich angeheilten Ovarien soll nach dem Verf. der Process der Reifung der Follikel sogar noch viel stärker und schneller verlaufen, als gewöhnlich.

## Material und Methoden.

Als Untersuchungs-Material benutzte ich fast ausschliesslich Kaninchen, sowohl erwachsene, als auch junge (ungefähr $1^1/_2$—2 monatliche), im Ganzen 40 Thiere. Von den erwachsenen Thieren befand sich ein Theil während der Operation im Zustande der Schwangerschaft, deren Stadium, vom Momente der Begattung gerechnet, mir in jedem Falle genau bekannt war. Ausserdem machte ich noch vier Experimente an 2,5 monatlichen, noch nicht trächtig gewesenen Meerschweinchen.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle unter Narkose und allen üblichen aseptischen Cautelen wurden beide Ovarien (bei erwachsenen Thieren) aus der Wunde etwas hervorgehoben, und aus denselben dann mittelst einer feinen, spitzen Scheere je ein möglichst kleines, keilförmiges Stückchen excidirt, wobei in vielen Fällen absichtlich ein reifer Graaf'scher Follikel oder ein Corpus luteum verwundet wurde. Wenn der Eierstock sehr gross war, wurde derselbe in manchen Fällen auch an zwei Stellen seiner Oberfläche verwundet. Manchmal wurde die Verletzung auf solche Weise vorgenommen, dass aus dem Organ ein längliches, sehr dünnes Stück von prismatischer Form mittelst eines scharfen Scalpells herausgeschnitten wurde, oder es wurde endlich die Eierstocks-Oberfläche an einer begrenzten Stelle mit einer glühenden Stahlnadel verletzt. Bei den jungen Kaninchen, deren Eierstöcke sehr klein sind, bestand die Verletzung stets nur in einem mit der Scheere senkrecht zur Axe des Organs ausgeführten Einschnitte, dessen Tiefe die Hälfte der Eierstocksdicke betrug. Bei zwei erwachsenen Kaninchen wurde schliesslich durch die Masse des einen Eierstockes eine dünne Seidenligatur durchgeführt.

Die auf diese Weise operirten Eierstöcke wurden dann in die Bauchhöhle reponirt, und die Oeffnung der Bauchwand mit Seide zugenäht. Die Thiere erholten sich immer sehr rasch, und es trat ausnahmslos Heilung per primam ein. In verschiedenen Intervallen von 5 Stunden bis 80 Tagen wurden dann die Thiere getödtet und ihre Ovarien verarbeitet, wobei als Fixirungsmittel die Lösungen von Podwyssotzky und Zenker, manch-

mal auch Sublimat dienten, sodann wurden die Präparate in Paraffin oder Celloidin eingebettet. Die Schnitte wurden gewönlich parallel der Längsaxe und senkrecht zur Oberfläche des Organs durch die verletzte Stelle geführt und mit Saffranin-Lichtgrün nach Podwyssotzky's, mit Hämatoxylin-Eosin nach Zenker's Fixirung gefärbt.

Nach dem Herausschneiden eines kleinen keilförmigen Stückchens bleibt an der Oberfläche des Eierstockes eine entsprechende Vertiefung, die, wenn keine bedeutenden Blutgefässe angeschnitten wurden, leer erscheint und fast gar keine Blut-Elemente enthält, im entgegengesetzten Falle aber sich sofort mit Blut erfüllt, welches bald ein der Oberfläche des Organs fest ansitzendes, sich allmählich, aber sehr langsam und unvollkommen organisirendes, höcker- oder pilzförmiges, manchmal ziemlich umfangreiches Blutgerinnsel bildet. Gewöhnlich wird im ersten Falle die Vertiefung an der Oberfläche des Organs schon gegen das Ende der ersten Woche mit Gewebe ganz ausgefüllt, so dass makroskopisch fast nichts mehr bemerkt werden kann; wenn das excidirte Stück ziemlich gross war, bleibt an der entsprechenden Stelle aber eine seichte Vertiefung bis zu den längsten von mir untersuchten Stadien bestehen. Wenn sich ein Blutgerinnsel gebildet hat, kann die verletzte Stelle noch sehr lange an der dunklen Färbung erkannt werden. Es kann noch hervorgehoben werden, dass nach einiger Zeit in vielen Fällen die verletzte Stelle des Ovariums mit den benachbarten Theilen, so z. B. mit der vom Ligam. latum gebildeten Eierstockstasche, mehr oder weniger fest verwachsen gefunden wird.

Bei der histologischen Schilderung der Heilungsprocesse im Eierstocke werde ich die an den drei Haupt-Componenten des letzteren, — dem Keimepithel, dem bindegewebigen Stroma und den parenchymatösen Elementen, — den Follikeln und gelben Körpern von verschiedenen Entwickelungs-Stufen beobachteten Erscheinungen gesondert behandeln.

### Keimepithel.

Das Keimepithel, welches die Oberfläche des Eierstockes bedeckt, stellt bekanntlich ein einschichtiges Epithel vor, dessen Zellen eine mehr oder weniger ausgesprochene Cylinderform besitzen. Bei jungen Kaninchen habe ich die Zellen stets hoch und regelmässig cylindrisch gefunden, bei älteren Thieren nähern sie sich mehr der cubischen Form; die freie Oberfläche derselben ist gewöhnlich etwas convex. Das Protoplasma der Zellen ist feinkörnig, der Kern rundlich, oder, wenn die Zelle eine ausgesprochene cylindrische Form hat, ebenfalls leicht in die Länge gezogen und manchmal birnförmig. In manchen Fällen findet man im Protoplasma der Keimepithelzellen verschieden grosse, homogene Tropfen in grosser Anzahl, die sich mit Saffranin leuchtend roth färben. Solche granulaführende Epithelzellen werden gewöhnlich gruppenweise angeordnet gefunden. Zwischen Epithel und Bindegewebe habe ich niemals eine deutliche Membrana propria be-

merken können; die Zellen liegen, wie es scheint, unmittelbar auf den Bindegewebsfasern (Fig. 1). An vielen Stellen der Eierstocks-Oberfläche bildet das Keimepithel die schon von Waldeyer (26) genau beschriebenen Einsenkungen, an anderen, besonders in der Nähe des Hilus ovarii, bildet es hingegen papillenartige, oft leicht verzweigte Excrescenzen, deren Axe von einem äusserst zellarmen, hauptsächlich aus gequollener, schleimartiger Grundsubstanz bestehenden, sich unmittelbar in die Albuginea fortsetzenden Bindegewebe gebildet wird.

Bei Anbringung einer Verletzung wird das Keimepithel auf einer mehr oder weniger ausgedehnten Fläche direct zerstört und entfernt; die regelmässige Reihe der cylindrischen Epithelzellen wird in der der Operation unmittelbar folgenden Zeit in der Nähe der Verletzung plötzlich unterbrochen gefunden; an den letzten noch sichtbaren Zellen sind dabei aber keine degenerativen Veränderungen zu vermerken, da die degenerirenden Zellen sich vermuthlich sofort loslösen, abfallen und somit verloren gehen.

Bereits innerhalb der ersten 24 Stunden beginnen im übrig gebliebenen Epithel Regenerations-Vorgänge.

Dass das Keimepithel auch bei erwachsenen Thieren regenerationsfähig ist, und sich speciell mitotisch vermehren kann, wurde schon von manchen Autoren gelegentlich bemerkt. So giebt Sobotta (23) an, dass er nach dem Platzen von reifen Follikeln bei der Maus in der Umgebung des sich dabei bildenden kleinen Defectes Mitosen in den Zellen des Keimepithels beobachtete; Ribbert (21) hat sogar im transplantirten Ovarium eine ziemlich starke Hypertrophie des Keimepithels auf der ganzen Eierstocks-Oberfläche beobachtet; die vergrösserten Zellen erschienen stellenweise in zwei Schichten angeordnet und theilten sich mitotisch.

Bei der pathologischen Regeneration von verschiedenen Epithel-Arten sind nach den Beobachtungen sehr zahlreicher Forscher zwei Haupt-Erscheinungen auseinanderzuhalten. Unmittelbar nach Anbringung einer Verletzung fängt die provisorische Bedeckung der Wunde mit Epithel an, wobei an den Rändern des Defectes ein Vordringen und Vorschieben der präexistirenden Epithelzellen beobachtet wird; erst später tritt, nach einem grösseren oder kleineren Zeitraume, die eigentliche regenerative Vermehrung des Epithels durch mitotische Kerntheilung ein.

University of California LIBRARY

So hat es z. B. schon Fraisse (7) am Epithel des Siredon und ebenso Branca (3) in neuester Zeit bei Regeneration des Epithels an Hautwunden bei Triton, Axolotl und Mensch beobachtet. Besonders deutlich tritt die Erscheinung auch am Epithel der Cornea hervor: noch in neuester Zeit wird es von Ranvier (18) ausführlich beschrieben, wie sich die sehr rasche Bedeckung der linearen Hornhautwunden mit Epithel vollzieht und wie das letztere sich dabei vorerst nicht vermehrt, sondern nur in der Richtung nach dem Defect hin vorwärts gleitet, so dass in der ganzen Umgebung die Dicke der Epithelschicht dadurch bedeutend verdünnt wird.

Ein ähnlicher Process spielt sich in der Umgebung der Verletzung im Keimepithel ab. Wenn man an einem Schnitte die Oberfläche des Ovariums noch innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Operation in der Richtung nach der verletzten Stelle hin verfolgt, gewahrt man, wie die cylindrischen Zellen des Keimepithels allmählich oder plötzlich (Fig. 1) niedriger, und dementsprechend breiter werden; zuerst nehmen sie eine annähernd runde oder cubische Form an, bald platten sie sich ganz ab; am stärksten abgeplattet erscheinen die letzten erhalten gebliebenen Zellen am Rande des Defectes. Die Kerne ändern ebenfalls ihre Form und verwandeln sich in stark abgeplattete, im Profil stäbchenförmige Gebilde. Diese Abplattung der Zellen mit ihren Kernen, welche augenscheinlich sehr plastische Gebilde vorstellen, muss selbstverständlich schon an und für sich ein Vordringen der am Rande des Defectes liegenden Zellen in der Richtung nach dem letzteren hin zur Folge haben, und die Grösse des auf solche Weise mit Epithel sich sofort wieder bedeckenden Bezirkes darf nicht unterschätzt werden, wenn man bedenkt, dass sich die Abplattung des Epithels über ein ziemlich weites, sich allmählich noch vergrösserndes Gebiet ausbreitet. Die Schicht der abgeplatteten Zellen bietet in den frühesten Stadien nur wenig Eigenthümlichkeiten dar; obwohl, wie gesagt, keine eigentliche Membrana propria bemerkt werden kann, bildet die Grenze zwischen der unteren Oberfläche des Epithels und dem Bindegewebe doch eine regelmässige scharfe Linie. Die Grenzen zwischen den einzelnen Epithelzellen stellen, soviel man nach der Profil-Ansicht urtheilen kann, in vielen Fällen

keine einfachen Linien, sondern kleine Zwischenräume (Fig. 1, t) vor, welche durch mehrere dünne, mit einander confluirende Ausläufer der Zellleiber überbrückt sind. Die Keimepithelzellen scheinen also mit einander durch Ausläufer verbunden zu sein.

Das Vordringen des Keimepithels unter Abplattung und Ausdehnung der einzelnen Zellen wird sehr bald durch neue Erscheinungen complicirt. Die Zellen des Keimepithels sind offenbar einer sehr energischen activen Form-Aenderung, einer amöboiden Bewegung, und ausserdem einer bedeutenden Hypertrophie fähig. In Präparaten von 48-stündiger Dauer kann man beobachten, dass viele von den abgeplatteten und mehr oder weniger weit vorgedrungenen Epithelzellen sich bedeutend vergrössert, hypertrophirt haben. Die Vergrösserung betrifft sowohl den Zellleib, als auch den Kern; der erste bleibt feinkörnig, enthält niemals Fett, wohl aber manchmal sich mit Saffranin leuchtend roth färbende Kugeln oder Tropfen von verschiedener Grösse. Der Kern wird chromatinreich, nimmt oft eine unregelmässige Form an, und es treten in demselben mehrere grosse Nucleolen auf. Noch interessanter, als diese Hypertrophie, ist der Umstand, dass am Rande des Defectes, besonders dort, wo das abgeplattete Epithel sich nicht mehr auf der unversehrten, ebenen Oberfläche der Albuginea befindet, sondern sich theilweise schon über die aus abgeschnittenen Bündeln von Bindegewebsfasern, nekrotischen Zellresten, Blut und Fibrinmassen bestehende unebene Wundoberfläche ausgebreitet hat, zahlreiche Zellen des Keimepithels, sowohl die hypertrophischen, als auch die nicht vergrösserten und nur etwas abgeplatteten, einzeln oder in Gruppen sich ganz von den übrigen loslösen können, und dann wie ächte amöboide Zellen mittelst activer Bewegungen weiterkriechen; ihre äussere Form ist dabei oft unregelmässig (Fig 2), sie besitzen zahlreiche pseudopodienartige Ausläufer, die entweder frei endigen oder mit den benachbarten Zellen anastomosiren. Diese hypertrophischen Zellen besitzen manchmal Ausläufer, die in die Tiefe des darunterliegenden Bindegewebes gerichtet sind, und hin und wieder hat es selbst den Anschein, als ständen solche Ausläufer mit Bindegewebszellen oder -Fasern in directer Verbindung, so dass solche Epithelzellen dann jungen Granulations-Elementen äusserst ähnlich sehen können. Die beschriebenen

Zellen können sich, indem sie auf der Oberfläche der Wunde vorwärts kriechen, nach Art von Wanderzellen weit von den übrigen entfernen, und sie werden dann zusammen mit den verschiedenen Formen von Leukocyten und histiogenen Wanderzellen liegend vorgefunden. Wenn an der Oberfläche der verletzten Stelle zwischen den zerstörten Gewebselementen oder den Blutgerinnseln enge Lücken existiren, können solche Keimepithelzellen auch in diese spaltförmigen Räume ziemlich tief eindringen. In anderen Fällen erscheint im Präparat die ganze Peripherie der Wundoberfläche mit einer dichten, manchmal mehrschichtigen Reihe von solchen Elementen besetzt. An einzelnen Stellen können sie sich sogar zu ganzen Zellhaufen von bedeutendem Umfange ansammeln. Dabei werden sie oft so dicht aneinander gedrängt, dass die Zellgrenzen zwischen ihnen verschwinden, und das Ganze den Eindruck einer syncytialen Masse mit eingestreuten Kernen macht. Wenn sich an der verletzten Stelle, wie es oft geschieht, ein festsitzendes Blutgerinnsel bildet, so ist es manchmal möglich, zu beobachten, wie sich das Keimepithel in Form von platten, zu einer continuirlichen Schicht verbundenen, oder in Form von hypertrophischen, zum Theil ganz isolirten Zellen über die Oberfläche der Fibrinmassen ausbreitet.

Es erhellt, dass zur Bildung der beschriebenen Zellformen die präexistirenden Zellen des Keimepithels allein nicht ausreichen würden. Es treten auch, im Gegensatz zu einigen anderen Epithelarten, bei denen sich die Wunde zuerst vollständig auf Kosten der Verschiebung des Epithels bedecken kann und erst nachher regenerative Mitosen im letzteren gefunden werden, im sich regenerirenden Keimepithel schon sehr früh mitotische Kerntheilungen auf. Im 24-stündigen Präparat sind sie noch selten; am häufigsten werden sie am 2. und 3. Tage angetroffen. Es theilen sich sowohl die sich abplattenden und verschiebenden Zellen (Fig. 1), als auch die hypertrophischen, und sogar die isolirten (Fig. 2). Ausserdem werden Mitosen aber auch in einer ziemlich weiten Entfernung von der Verletzung beobachtet, an Stellen, wo das Keimepithel noch seine Cylinderform bewahrt hat; hier und in der regelmässigen Schicht der abgeplatteten Zellen (Fig. 1) ist die Axe der Mitosen fast stets der Oberfläche des Organs parallel und nur selten etwas schräg gerichtet.

In den der Verletzung am nächsten liegenden, hypertrophischen, und besonders in den isolirten Zellen hat dagegen die Axe der Figuren, die dabei ziemlich gross sind, die verschiedenste Stellung.

Allmählich, in Form einer Schicht von abgeplatteten Zellen oder, an anderen Stellen der Wunde, in Form von isolirten oder unregelmässig haufenförmig angeordneten Elementen vordringend und sich vermehrend, bedeckt das Keimepithel die Oberfläche des Defectes mehr und mehr. Es erreichen aber diese regenerativen Processe im Keimepithel keineswegs in allen Fällen vollkommene Resultate.

In den günstigsten Fällen, wo die Verletzung klein ausgefallen war und keine bedeutenden Blutgerinnsel der Oberfläche derselben aufsitzen, werden gewöhnlich nur wenige hypertrophische und isolirte Keimepithelzellen beobachtet; das abgeplattete, sich vermehrende Epithel begegnet keinen Hindernissen und bedeckt die sich inzwischen vernarbende Wunde mit einer ununterbrochenen Schicht von zuerst noch sehr platten Zellen nach etwa 5—7 Tagen vollständig. Es werden dabei, auch etwa bis zum 7. Tage, im Epithel, auf der Wunde selbst und in entfernteren Stellen, immer spärlicher werdende Mitosen gefunden. In der Folge kann das die verletzte Stelle nunmehr bedeckende platte, einschichtige Epithel allmählich das Aussehen des normalen cylindrischen Keimepithels annehmen; solches geschieht wahrscheinlich auch jetzt einerseits auf Kosten einer sehr langsamen und unbemerkbar sich vollziehenden Verschiebung der umgebenden Epithelbezirke, andererseits auf Kosten der doch noch hin und wieder auftretenden Zelltheilungen.

In den ungünstigsten Fällen, nach Exstirpation eines sehr grossen Stückes, oder nach einer intensiven Verletzung der Eierstocks-Oberfläche mit einer glühenden Nadel, wobei das Keimepithel also auf einer sehr grossen Strecke vernichtet wird, sind die Regenerations-Erscheinungen im letzteren überhaupt von Anfang an sehr schwach, und führen nur zu einer partiellen Bekleidung der äussersten Wundränder mit Epithel; die übrige Fläche vernarbt und bleibt entblösst, oder sie verwächst mit den benachbarten Theilen.

In den Fällen, wo sich in der Wunde des Eierstockes viel fibrinöse und nekrotische Massen und Blutgerinnsel befinden und wo dem entsprechend die weiter unten beschriebenen Reactions-Erscheinungen von Seiten des interstitiellen Gewebes intensiver sind und länger dauern, entfalten sich auch im Keimepithel die beschriebenen regenerativen Processe mit besonderer Deutlichkeit; im platten, vordringenden Epithel werden sehr zahlreiche Mitosen gefunden, auf der unebenen Oberfläche der Verletzung und in den Vertiefungen des Bindegewebes und der Blutgerinnsel liegen zahlreiche hypertrophische Keimepithelzellen, isolirt oder in Haufen. Wenn an der verletzten Stelle sehr grosse pilzförmige Blutgerinnsel auf die Dauer festsitzen bleiben, oder wenn dieselbe mit benachbarten Theilen verwächst, kann das Keimepithel selbstverständlich seine Aufgabe, die verletzte Stelle wieder zu bedecken, in keiner Weise erfüllen; es breitet sich zwar mehr oder weniger weit über die Oberfläche des Blutgerinnsels oder der angewachsenen Bindegewebsmassen aus, schliesslich hören aber, ungefähr nach 6—7 Tagen, die progressiven Erscheinungen doch auf; ein Theil der isolirten, hypertrophischen Zellen degenerirt und verschwindet, der andere verkleinert sich wieder, und so erscheint die Peripherie der Verletzung mit platten Zellen bekleidet, die sich nicht weiter verändern. Aber auch in dem Falle, dass die Oberfläche der Wunde frei bleibt, bildet die Anwesenheit von Blutgerinnseln in derselben oder von bedeutenden Mengen nekrotischen Zellmaterials, welche einen intensiven und lange dauernden entzündlichen Process im Bindegewebe bedingen, ein unüberwindliches Hinderniss für die erfolgreiche Regeneration des Keimepithels. Das letztere bedeckt zwar mit platten Zellen vielleicht sogar den grössten Theil der Wunde wieder, die progressiven Vorgänge erlöschen aber doch, bevor das Werk vollzogen ist; die hypertrophischen Zellen degeneriren schliesslich und werden abgestossen, oder sie verkleinern und platten sich ab, und an der verletzten Stelle, welche, wie gesagt, an der Oberfläche des Organs eine seichte Vertiefung vorstellt, erscheint dann gewöhnlich schon am Ende der ersten Woche im Centrum das Narbengewebe an einer grösseren oder kleineren Stelle ganz entblösst, während es an den der Peripherie der Verletzung näher liegenden Stellen von atrophischen, ganz abgeplatteten

Keimepithelzellen bedeckt ist, die noch weiter nach aussen allmählich in normales Epithel übergehen. Dieser Zustand ist keiner weiteren Veränderung fähig; selbst nach 70 Tagen habe ich in solchen Fällen dieselben platten, atrophischen Zellen an der Oberfläche des Defectes gefunden, wobei das Centrum desselben sogar dieser Bedeckung entbehrte und in seinen oberflächlichsten Schichten aus ziemlich zellarmem Bindegewebe bestand.

Bei der Beobachtung der beschriebenen regenerativen Vorgänge im Keimepithel lenkt immer ein Umstand die Aufmerksamkeit auf sich. Während bei der Regeneration verschiedener anderer Epithelien die Zellen der letzteren mit einander in Verbindung bleiben und vom Bindegewebe stets leicht unterschieden werden können, bietet das Keimepithel ganz abweichende Verhältnisse zum Bindegewebe dar. Wie gesagt, ist auch im normalen Zustande eine Membrana propria als selbstständige Bildung hier nicht zu bemerken; bei der Verschiebung und Vermehrung der Keimepithelzellen wird aber die Grenze zwischen den letzteren und dem Bindegewebe der Albuginea oft sogar gänzlich verwischt. Die unmittelbar unter dem Epithel liegenden Bindegewebszellen hypertrophiren, vermehren sich, und können dann an Schnitten von den im Profil ebenfalls spindelförmigen Epithelzellen nur mit grosser Mühe unterschieden werden; noch schwerer wird das Unterscheiden der Epithelzellen von den Granulations-Elementen dort, wo sich die beschriebenen isolirten oder durch Ausläufer mit einander verbundenen, mit amöboider Bewegung begabten Keimepithelzellen bilden. Die eine, sowie die andere Zellart bildet oft bedeutende Ansammlungen von Zellen mit karyokinetischen Figuren, die eine, sowie die andere wird oft tief inmitten von Blut- oder Fibrinmassen oder an der Oberfläche der Wunde gefunden. Das Keimepithel steht also in innigster Beziehung zum Bindegewebe des Ovariums.

Ich kann noch erwähnen, dass bei Kaninchen und Meerschweinchen in einzelnen Fällen an der Stelle der inzwischen schon fast vernarbten Verletzung mehrere kleine Cysten gefunden wurden, die theils ganz geschlossen waren, theils sich auf der Oberfläche der Wunde frei öffneten und mit einschichtigem Keimepithel überzogen waren. Obwohl im letzteren einige mitotische

Figuren zu sehen waren, ist an eine active Betheiligung des Keimepithels an der Bildung solcher Cysten selbstverständlich nicht zu denken. Dieselben sollen wohl einfach so entstanden gedacht werden, dass bei der Anbringung der Verletzung selbst grössere Abschnitte des Keimepithels entweder zusammengefaltet, oder in die Tiefe des Bindegewebes verlagert wurden und dann, mit ihren Rändern verwachsend, die kleinen Cysten gebildet hatten. Was das Schiksal der letzteren in der Zukunft ist, kann ich leider nicht angeben, da ich die genannte Beobachtung nur in vier Fällen von 3—6tägiger Dauer machte.

Es mag noch bemerkt werden, dass die Veränderungen des Keimepithels sowohl bei erwachsenen, als auch bei jungen Thieren ganz gleich sind.

### Interstitielles Gewebe des Eierstocks.

Das interstitielle Gewebe des Säugethier-Eierstockes besitzt manche Eigenthümlichkeiten, die den Process der Heilung von Verletzungen im Vergleich mit demselben Vorgange in anderen Drüsen compliciren.

Ausser den Gefässen, Nerven u. s. w., welche uns hier nicht besonders interessiren können, besteht es bei erwachsenen Kaninchen erstens aus gewöhnlichem, an kleinen, meistens spindelförmigen Zellen reichem Bindegewebe mit spärlicher, lockerer, faseriger Zwischensubstanz, und zweitens aus besonderen Zellen, die, sowohl ihrem Aussehen, als auch ihrer Anordnung nach epithelialen Elementen sehr ähnlich sind. Es sind dies die Grundzellen oder die interstitiellen (van Beneden 2) Zellen des Ovariums, welche ich im Folgenden Stromazellen nennen werde. Sie stellen schöne, ziemlich grosse (gewöhnlich ca. 24,5 μ im längsten Durchmesser), rundliche oder polygonale, ein-, selten zweikernige Zellen vor. Der Zellleib hat an Zenker'schen Präparaten einen ziemlich dichten reticulären Bau, an osmirten Präparaten erscheint er mit grossen Massen kleinster Fetttröpfchen erfüllt. An der einen Seite des gewöhnlich excentrisch gelegenen Kernes, die dem grösseren Theile des Zellleibes entspricht, befindet sich eine verdichtete, ziemlich scharf begrenzte Protoplasma-Masse, die sich mit Eosin tief rosa färbt und im Innern, wie an mit Eisen-Hämatoxylin nach M. Heidenhain gefärbten Sublimat-Präparaten sehr scharf zu sehen ist (Fig. 3), eine Gruppe von typischen Centralkörpern enthält. Die Gruppe kann nur aus zwei Körperchen bestehen, meistentheils giebt es aber ein drittes, sehr selten sogar ein viertes Körperchen, die den Hauptkörperchen dann eng anliegen. Zwischen den von einander ziemlich weit entfernt liegenden beiden Hauptcentralkörpern tritt oft eine äusserst deutliche „Centrodesmose" auf.

Beim erwachsenen Kaninchen machen die Stromazellen weitaus den grössten Theil der ganzen Eierstockmasse aus. Das gewönliche Bindegewebe

des Eierstocks-Stromas bildet dann nur Züge von verschiedener Mächtigkeit, die, von Gefässen begleitet, die ganze Masse des Eierstockstromas durchziehen und die Stromazellen in kleinere und grössere Gruppen eintheilen; in den kleinsten Gruppen grenzen die Stromazellen nach Art von Epithel unmittelbar aneinander, zwischen den Gruppen verlaufen die dünnen Bindegewebsfasern mit zahlreichen, verlängerten, gewöhnlich ebenfalls Fett enthaltenden Bindegewebszellen. Unter der Oberfläche des Ovariums bleibt die eigentliche Albuginea von Stromazellen frei, und besteht nur aus zellreichem, einfachem Bindegewebe; ebenso giebt es auch im Centrum des Ovariums zwischen den grossen Gefässen gewöhnlich keine ununterbrochenen Massen von Stromazellen, sondern höchstens nur kleinere, begrenzte Anhäufungen von solchen.

Beim Kaninchen sind die Stromazellen besonders stark entwickelt, sie fehlen aber auch bei anderen Thieren nicht. So finde ich in meinen Präparaten von Meerschweinchen-Ovarien im Stroma ebenfalls grosse Massen von ziemlich protoplasmareichen, fetthaltigen Zellen, dieselben sind hier aber nicht so differenzirt und nicht so epithelähnlich angeordnet, und es tritt hier ihr Zusammenhang mit dem Bindegewebe viel deutlicher hervor.

Hinsichtlich des Ursprungs und der Bedeutung der beschriebenen Stromazellen sind von verschiedenen Forschern sehr abweichende Anschauungen ausgesprochen worden. Während die einen dieselben einfach für hypertrophische Bindegewebszellen hielten, erklärten die Anderen dieselben für epitheliale Elemente. So sollen sie z. B. nach Harz (10), der ihnen den Namen „Segmentalzellen" giebt, vom Epithel der Urnieren-Canälchen und der von diesen ausgehenden Bildungen stammen. Diese Anschauung über den epithelialen Charakter der Stromazellen des Ovariums ist unzweifelhaft falsch. Bei jungen Thieren, z. B. bei ein-, sogar bei zweimonatlichen Kaninchen fehlen Zellen von dem beschriebenen Aussehen im interstitiellen Gewebe des Eierstockes vollkommen; ihr Erscheinen im letzteren wird nun von den Anhängern der epithelialen Abstammung als Folge eines secundären Einwachsens von besonderen Markssträngen aus dem Hilus betrachtet. Solch' ein Einwachsen kann man aber niemals beobachten, was doch sicherlich leicht wäre, wenn es wirklich existiren würde, da die Stromazellen schliesslich fast das ganze Bindegewebe verdrängen. Die Vorgänge sind hier viel einfacher, — stets kann man beobachten, wie mit dem vorschreitenden Alter der Thiere immer grössere und grössere Massen von Stromazellen im Eierstocke an Ort und Stelle aus gewöhnlichen Bindegewebszellen gebildet werden, und zwar stammt der grösste Theil derselben, wie es in neuester Zeit Rabl (17) hervorgehoben hat, aus den epithelioiden Zellen der Theca interna der auf dem Wege der Atresie zu Grunde gehenden Follikel. Dementsprechend kann man auch stets zwischen den Stomazellen-Massen in Hülle und Fülle collabirte Zonae pellucidae der ehemaligen Eier finden. Da die Zellen der Theca interna modificirte Bindegewebszellen sind, so stellen also auch die Stromazellen nichts Anderes dar, als einfache Bindegewebs-

zellen, die sich nur in besonderer Richtung differenzirt haben. Ich glaube aber, dass nicht alle Stromazellen sich ausschliesslich nur auf die von Rabl beschriebene Weise entwickeln; ein Theil derselben entsteht unzweifelhaft einfach dadurch, dass einzelne, oder dass ganze Gruppen von Bindegewebszellen des interstitiellen Gewebes allmählich hypertrophiren, sich mit Fett erfüllen und epithelartig aneinander lagern, während die benachbarten, nicht hypertrophirenden Elemente sich an dieselben eng anschmiegen und oft sogar eine Art Membrana propria um dieselben bilden. Auch beim Meerschweinchen entstehen die Stromazellen, wie es scheint, zum Theil aus den Zellen der Theca interna atresirender Follikel, zum Theil einfach aus Bindegewebszellen im interstitiellen Gewebe.

Die Stromazellen und ihre Verhältnisse zum interstitiellen Gewebe des Eierstockes erinnern, wie aus der angeführten Beschreibung erhellt, und wie es u. A. z. B. auch van Beneden (2) hervorhebt, lebhaft an die sogenannten Zwischenzellen des Hodens, die ebenfalls von mehreren Autoren für epitheliale Elemente erklärt wurden, in Wirklichkeit aber, ebenso wie die Stromazellen des Ovariums, nur in besonderer Weise differenzirte Bindegewebszellen darstellen und sich auch bei pathologischen Verhältnissen, wie ich es in meiner früheren (14), die pathologische Regeneration des Hodens betreffenden Arbeit dargethan habe, wie ächte bindegewebige Elemente verhalten. Die Stromazellen des Ovariums reagiren nun, wie wir aus dem Folgenden sehen werden, auch unter pathologischen Bedingungen in ähnlicher Art, wie die Zwischenzellen des Hodens.

Nach Anbringung einer Verletzung wird der von derselben unmittelbar betroffene Bezirk des Eierstocksgewebes direct zerstört. Nach Herausschneiden eines Stückchens bleiben in der Wunde nekrotische Massen gewöhnlich nur in verhältnissmässig spärlicher Menge zurück, nach Anwendung einer glühenden Nadel sind solche dagegen stets reichlich vorhanden. Zum Theil kann man unter derselben noch der Coagulations-Nekrose verfallene Zellen, z. B. Stromazellen, erkennen, zum grössten Theile bestehen sie aber nur aus formlosen, homogenen oder körnigen, mit Fetttröpfchen und Chromatinkörnchen durchsetzten Ansammlungen.

Schon während der ersten zwei Stunden beginnen nun im umgebenden, am Leben gebliebenen Gewebe zum Theil degenerative, zum Theil progressive Erscheinungen aufzutreten. Das interstitielle Gewebe wird in der Umgebung der Wunde ödematös, besonders die Schicht zellreichen, keine Stromazellen enthaltenden Bindegewebes, welches beim Kaninchen die Albuginea repräsentirt; die Blutgefässe und die oft mit einem deutlichen

Endothel bekleideten lymphatischen Räume erweitern sich, aus den ersteren wandern in grossen Massen Leukocyten aus, sowohl ein- und mehrkernige, als auch eosinophile, die sich in die nekrotischen Massen begeben und dort degeneriren. Die Bindegewebszellen der Albuginea und die zwischen den Stromazellen gelegenen vergrössern sich, wobei sowohl der Kern, als auch das Protoplasma Hypertrophie erfährt; der erste wird dabei chromatinreicher, das zweite, in welchem, was die zwischen den Stromazellen liegenden Zellen betrifft, wie gesagt, auch im normalen Zustande gewöhnlich Fett zu finden ist, wird oft bedeutend mit Fett infiltrirt. Zwischen den hypertrophirenden Zellen verschwinden im lockeren, ödematösen Gewebe die pärlichen, collagenen Fasern. Der Hypertrophie der Bindegewebszellen folgt auch bald ihre Vermehrung durch Karyokinese; Mitosen sind aber nach 24 Stunden noch ziemlich selten.

Die Reactions-Erscheinungen von Seiten der Bindegewebszellen des Eierstock-Stromas bleiben stets nur an eine ziemlich enge Zone in der Umgebung der Verletzung gebunden und verbreiten sich niemals weiter auf entfernter liegende Theile des Eierstockes; sie vollziehen sich am intensivsten während des 2., 3. und 4. Tages, und im Laufe dieser Periode umgiebt sich die verletzte Stelle im Eierstocke mit jungem, auf die beschriebene Weise entstehendem, zellreichem Granulationsgewebe. Die Zellen dieses Gewebes sind gewöhnlich verlängert, oft mit einander durch anastomosirende Ausläufer verbunden, theilen sich mitotisch, und füllen allmählich den Substanzverlust an der Oberfläche des Eierstockes mehr oder weniger vollständig aus, wobei sie die nekrotischen Massen durchwachsen und resorbiren. Dieses Granulationsgewebe ist auch ziemlich reich an Gefässen, welche breite, dünnwandige, mit Blut strotzend erfüllte Capillaren mit wucherndem Endothel vorstellen, und gewöhnlich von grossen Mengen von emigrirten Leukocyten umgeben sind. Durch besonderen Zellreichthum zeichnet sich das Granulationsgewebe dann aus, wenn sich in der Wunde, z. B. nach Anwendung der glühenden Nadel, nekrotische Massen in besonders grosser Menge finden; in der Umgebung solcher Massen, die der Resorption sehr lange Widerstand leisten, bilden sich durch Zusammenfliessen von einzelnen Granulationszellen und durch amitotische

Kerntheilung mehrkernige Riesenzellen, die oft in alten, z. B. 20tägigen, schon vernarbten Wunden noch zu sehen sind.

Wenn ein bedeutender Bluterguss in die Wunde stattgefunden und sich an der Oberfläche der letzteren ein festsitzendes Blutgerinnsel gebildet hat, so entwickeln sich manchmal besonders zahlreiche, grosse Bindegewebszellen gerade an der Grenze des Gerinnsels; sich vermehrend, durchwuchern sie das letztere einzeln oder in Gruppen. Wenn solches unmittelbar an der Oberfläche des Eierstockes geschieht, so können solche Bindegewebszellen, wie gesagt, von den ebenfalls hypertrophirten und sich vermehrenden Keimepithelzellen nur mit Mühe unterschieden werden.

Ein bedeutender Bluterguss kann sich auch in der Tiefe der Wunde bilden; während die oberflächlichsten Schichten der letzteren durch das wuchernde Granulationsgewebe dann zusammenwachsen, entstehen ziemlich oft tief im Gewebe des Eierstocks liegende, prall gefüllte Blutcysten, deren Inhalt sich nur sehr langsam verändert und unvollkommen organisirt wird: selbst in den spätesten Stadien findet man die Wände solcher Cysten nur aus plattgedrückten Bindegewebszellen und atrophischen Stromazellen bestehend.

Allmählich gehen die Reactions-Erscheinungen im Bindegewebe wieder zurück; die ödematöse Durchtränkung wird weniger deutlich, am 5. Tage sind die Mitosen in den Granulationszellen schon viel seltener, dieselben verkleinern, strecken und platten sich ab, es werden allmählich immer wachsende Mengen von faseriger Zwischensubstanz gebildet, neue Leukocyten hören auf zu emigriren, die früheren entfernen sich oder zerfallen und am 10. Tage erscheint die verletzte Stelle im Eierstocke gewöhnlich schon mit lockerem, noch zellreichem, manchmal fett- und pigmenthaltige Zellen enthaltendem Narbengewebe ausgefüllt und, wie es oben beschrieben wurde, wenigstens an den Rändern mit normal aussehendem oder atrophischem Keimepithel bedeckt. Dass diese Ausfüllung des Defectes oft nicht vollständig ist, habe ich schon früher bemerkt.

Die weiteren Veränderungen des Narbengewebes bestehen nur in einer Schrumpfung und Verkleinerung der Zellen, Ablassung der Kerne derselben, und in einer Zunahme der Zwischen-

substanz. Wenn sich später in der Umgebung der Narbe Follik entwickeln oder gar Corpora lutea gebildet werden, kann di Narbe bedeutend verschoben und verdeckt werden, so dass di verletzte Stelle sowohl makro-, als auch mikroskopisch gan unkenntlich wird.

In den Fällen, wo, wie ich es angegeben habe, durch de Eierstock eine Seidenligatur gezogen worden war, entwickelte sich in der Umgebung der Seidenfäden sehr grosse mehrkernig Riesenzellen; das umgebende Granulationsgewebe erschien bereit vernarbt.

Am interessantesten unter den Vorgängen im interstitielle Gewebe des Eierstockes bei der Heilung von Verletzungen sin aber die Veränderungen der Stromazellen, die ich bis jetzt nich berücksichtigt habe. Wenn man die Gewebsschicht, in welche auf die eben beschriebene Weise Granulationsgewebe gebilde wird, am zweiten oder dritten Tage nach der Operation betrachte so sieht man, dass die daselbst befindlichen Stromazellen tief Veränderungen durchmachen. Durch die ödematöse Durchtränkun des Gewebes, durch die Hypertrophie der zwischen ihnen liegen den gewöhnlichen Bindegewebszellen, durch die Erweiterung de Gefässe und die Infiltration mit Leukocyten erscheinen sie meh oder weniger auseinandergeschoben; sie liegen einzeln, oder i Gruppen, in welchen der epitheliale Charakter der Aneinander Lagerung derselben noch erhalten bleibt, zwischen den Elemente des Granulationsgewebes und an den meisten von ihnen sin dabei degenerative Veränderungen zu bemerken, die sich, wi man im Allgemeinen sagen kann, im Laufe der ersten fünf Tag entwickeln und nach verschiedenen Typen verlaufen. Sie sind am bequemsten an Zenker'schen Präparaten zu studiren, da an osmirten Präparaten der bedeutende Gehalt der meisten Ge webs-Elemente an Fett das histologische Bild verdeckt.

Es können die Stromazellen sich allmählich einfach ver kleinern, wobei die im Zelleibe befindlichen kleinen Fetttröpfchen meistens grösser werden, so dass also fettige Entartung eintreten kann, und ausserdem mehr oder weniger zahlreiche Vacuolen enstehen. An Zenker'schen Präparaten erscheint der sich ver kleinernde und deformirende, verlängernde oder abrundende Zell leib aus einem immer dünner und blasser werdenden reticulären

oder mehr wabig aussehendem Gerüstwerke bestehend (Fig. 11). Der Kern verkleinert sich, schrumpft, wird eckig und blasst in Folge von Auslaugung des Chromatins ab; selten wird Pyknose des Kernes beobachtet. Schliesslich schwindet der Zellleib ganz, und der übrig gebliebene atrophische blasse Kernrest verliert sich zwischen den Leukocyten und Granulationszellen. Der verdichtete Protoplasmahof in der Umgebung der Centralkörper-Gruppe, der zum Theil als Sphäre angesehen werden kann, bleibt bei der Degeneration am längsten verschont; er verkleinert sich nur und kann sich dabei noch verdichten: was aus den Centralkörpern wird, kann ich nicht angeben; in den ganz degenerirten Zellen sind sie nicht mehr zu sehen.

Andere Stromazellen verfallen einer ausgesprochenen hydropischen Degeneration. Der Kern schrumpft sehr stark, wird eckig und weicht gewöhnlich zur Peripherie, der Zellleib erfüllt sich durch und durch mit grossen, hellen Vacuolen, deren Scheidewände immer dünner und dünner werden und, wie es an osmirten Präparaten zu sehen ist, Fetttröpfchen enthalten. In der Folge fängt die auf solche Weise stark aufgeblähte Zelle von der Peripherie zum Centrum hin zu zerfallen an: die Grenzen des Protoplasmas und die Scheidewände zwischen den Vacuolen werden undeutlich, und schliesslich bleibt, ebenso, wie im ersten Falle, nur ein atrophischer, geschrumpfter Kern mit spärlichen Protoplasmakörnchen übrig. Ich muss bemerken, dass mir oft auch in normalen, von der Verletzung weit entfernt liegenden Bezirken des Eierstock-Stromas und sogar in normalen Eierstöcken hin und wieder einzelne oder in Gruppen liegende, hydropisch degenerirte Stromazellen begegneten. Solche Zellen bleiben aber in diesem Zustande, wie es scheint, während längerer Zeit, und es waren an denselben auch keine Zerfall-Erscheinungen zu sehen.

In den beschriebenen degenerativen Erscheinungen der Stromazellen spielen die das Gewebe in der Umgebung der verletzten Stelle dicht infiltrirenden Leukocyten eine grosse Rolle. Sie häufen sich nehmlich oft an der Peripherie der degenerirenden Stromazellen an, dringen sogar oft in den Zellleib derselben ein, und werden dann im Protoplasma der Stromazellen liegend gefunden, mit welch' letzteren sie dann schliesslich auch zusammen endgiltig zerfallen.

Es giebt noch eine dritte Art von Degeneration der Stromazellen in der Umgebung der verletzten Stelle, welche sehr merkwürdige histologische Bilder giebt, deren Bedeutung und Wesen aber nicht ganz klar sind, und die besonders dadurch Interesse erweckt, dass auch die Luteinzellen, in den Fällen, wo gelbe Körper verletzt wurden, wie in anderen Beziehungen, so auch speciell in dieser, ganz ähnliche Erscheinungen darbieten.

Es kann nehmlich bei dem Untergange sehr zahlreicher Stromazellen im Protoplasma derselben eine besondere Substanz auftreten, die am Anfange der Degeneration während der ersten drei Tage ein grobkörniges Aussehen hat und sich an Zenkerschen Präparaten mit Eosin intensiv rosa färbt, die sich später aber allmählich verdichten und in homogene Massen verwandeln kann. Im einfachsten Falle verwandelt sich der ganze Zellleib von Anfang an gleichmässig, und inmitten des grobkörnigen, tief rosafarbenen Protoplasmas kann dann der dabei gewöhnlich schrumpfende und abblassende Kern nur mit Mühe erkannt werden. Die Contouren der Zelle werden undeutlich, dieselbe verkleinert sich allmählich; was aber das Auffallendste ist, das ist der Umstand, dass solche Zellen augenscheinlich auf die das Gewebe infiltrirenden Leukocyten einen ausgesprochenen positiv chemotaktischen Einfluss ausüben: sie umgeben sich oft mit einem dichten Kranze von verschiedensten Leukocyten (Fig. 7), unter denen gewöhnlich besonders die eosinophilen sehr zahlreich repräsentirt sind, können auch in ihrem Innern selbst Leukocyten enthalten, und werden durch die letzteren rasch resorbirt, ohne Spuren zu hinterlassen.

Gewöhnlich sind aber die Vorgänge etwas complicirter. Die körnige Substanz erscheint nicht über den ganzen Zellleib gleichmässig vertheilt, sondern es erscheint im letzteren entweder hart am Rande, unter der Oberfläche der Zelle, oder im Innern, neben dem Kerne, ein vacuolenartiger, kreisrunder oder unregelmässiger, aber immer sehr scharf contourirter Raum (Fig. 6), der entweder ganz mit der körnigen Masse erfüllt ist, oder, was seltener der Fall ist, einzelne Körnchen-Anhäufungen enthält. In sehr zahlreichen Fällen muss aber der Vorgang, obwohl er beim ersten Anblicke der angeführten Beschreibung zu entsprechen

scheint, doch anders gedeutet werden. Man sieht nehmlich im Innern des Zellleibes der Stromazelle eine echte Zelle vom Charakter eines einkernigen Leukocyten liegen (Figg. 4 und 5); der Kern der kleinen Zelle befindet sich an der Peripherie derselben und erscheint gewöhnlich sichelförmig, das Protoplasma hat aber durch und durch das beschriebene grobkörnige Aussehen und ist auch tief rosa gefärbt. In seltenen Fällen kann man auch zwei Zellen im Innern der Stromazelle finden oder eine zweikernige Zelle, deren Entstehung vielleicht auf das Zusammentreten von zwei Zellen zurückzuführen ist. Es entstehen auf solche Weise Zellformen, die mitunter sehr an mit Einschlüssen versehene Geschwulst-Elemente erinnern. Manchmal werden endlich Stellen gefunden, wo sich einkernige, uninucleären Leukocyten ähnliche und ganz ebenso mit rosafarbenen, körnigen Massen erfüllte Zellen nicht im Zellleibe der Stromazelle selbst befinden, sondern demselben nur eng anliegen, oder in das Protoplasma der Stromazelle von aussen eingedrückt erscheinen.

Es muss angenommen werden, dass die fragliche Substanz in letzter Instanz stets auf Kosten des Protoplasmas der Stromazellen gebildet wird. Sie kann im einfachsten Falle im Zellleibe selbst diffus oder in begrenzten Massen abgelagert werden. Der Befund von grobkörnigen Wanderzellen im Innern der Stromazellen macht es aber ausserdem wahrscheinlich, dass einkernige Leukocyten, welche in die Stromazellen eindringen und den Zellleib der letzteren zerstören, aus den resorbirten Stoffen dabei dieselbe körnige Substanz bilden und in ihrem Protoplasma aufspeichern können. Die beschriebenen Erscheinungen sind am bequemsten an Zenker'schen Präparaten zu studiren. An osmirten Präparaten sind die Bilder noch viel undeutlicher, da fast alle zelligen Elemente in der Umgebung der verletzten Stelle, die Granulationszellen, die Leukocyten und die Stromazellen, mehr oder weniger bedeutende Mengen von Fett enthalten; dazu kommt noch, dass die beschriebene körnige Substanz in den früheren Stadien bei der Saffranin-Lichtgrün-Färbung nur sehr undeutlich hervortritt. Es scheint, dass in den Ansammlungen der körnigen Substanz auch Fetttröpfchen in wechselnder Menge enthalten sein können. In den späteren Stadien, wenn sich die körnige

Substanz verdichtet und homogen wird, sind ihre Anhäufungen frei von Fett.

Die auf die beschriebene Weise veränderten Stromazellen können, wie es scheint, sammt den in ihnen eingeschlossenen einkernigen Wanderzellen und den Ansammlungen körniger Substanz bereits im angeführten Stadium vom Granulationsgewebe und von den Leukocyten resorbirt werden und spurlos verschwinden; ein anderer Theil derselben kann aber weitere Veränderungen durchmachen. Am 4. und 5. Tage findet man gewöhnlich die beschriebenen histologischen Bilder nicht mehr; dafür sieht man aber jetzt in manchen Fällen in dem die Verletzung umgebenden, vernarbenden Granulationsgewebe hier und da Ansammlungen einer dichten, homogenen, sich mit Eosin ebenfalls rosa, aber ausserdem mit Saffranin tiefroth färbenden Substanz, welche zweifelsohne eine weitere Entwicklungstufe der oben beschriebenen, auf Kosten der Stromazellen entstehenden körnigen Substanz vorstellt. Ihre Beziehungen zu den Gewebselementen und speciell zu den Stromazellen sind noch viel weniger klar, als es in den früheren Stadien der Fall gewesen war. Zum Theil liegen zwar auch jetzt die glänzenden, scholligen Massen im Inneren von Stromazellen (Fig. 8), in besonderen Vacuolen, welche jetzt gewöhnlich sehr gross sind, die Stromazelle stark ausdehnen, und ihren Kern und Zellleib zur Atrophie bringen; in diesen Vacuolen liegen neben den homogenen Schollen manchmal kleine einkernige Zellen, auch mit homogenen Schollen im Protoplasma. Meistens befinden sich die fraglichen Massen aber zwischen den Zellen und bilden dabei ziemlich umfangreiche Klumpen, welche merkwürdiger Weise oft eine krystallinische, drusenähnliche Structur aufweisen (Figg. 9 u. 10). Die sie umgebenden Zellen stellen zum Theil unveränderte, zum Theil atrophische Stromazellen vor; ausserdem befinden sich hier auch Granulationszellen, während Leukocyten, besonders die mehrkernigen, zu dieser Zeit in der Umgebung der verletzten Stelle schon ziemlich spärlich vorhanden sind.

Wie sich die beschriebenen, zwischen den Zellen liegenden Massen bilden, ist schwer zu entscheiden; es können entweder die die körnige, später sich verdichtende Substanz einschliessenden Stromazellen zerfallen und verschwinden, oder es können die

Vacuolen in den letzteren einfach platzen, sich nach aussen öffnen und ihren Inhalt entleeren. Jedenfalls muss aber jede grössere Anhäufung der homogenen Substanz von mehreren Stromazellen stammen. Mit der Zeit verkleineren sich die beschriebenen Massen, da dieselben von den sie umgebenden Zellen resorbirt werden. In ihrer Umgebung werden dabei oft, in Folge des Zusammentretens von mehreren Granulationszellen, mehrkernige Riesenzellen gebildet. Vielleicht können auch die Stromazellen selbst an dieser Resorption einen activen Antheil nehmen: sie sehen nehmlich mitunter in der Umgebung der Schollen nicht nur nicht atrophisch, sondern sogar vergrössert, hypertrophisch aus und können sich dabei, wie es scheint, sogar durch Verschmelzung in mehrkernige Zellen verwandeln. Dass sie thatsächlich solcher Veränderungen fähig sind, werden wir weiter unten sehen.

Am 10. Tage findet man keine Spur von körnigen oder homogenen Massen in den Stromazellen mehr vor. Die Riesenzellen bilden sich im Narbengewebe zurück, die Stromazellen nehmen ihr gewöhnliches Aussehen an, oder sie verfallen meistentheils der Atrophie, wie es (s. unt.) für die der Narbe anliegenden Stromazellen Regel ist.

Es wäre ungerecht gewesen, wenn wir, auf Grund der beschriebenen degenerativen Veränderungen, den Stromazellen des Ovariums die Fähigkeit zu Veränderungen von progressivem Charakter absprechen würden; obwohl die meisten Zellen auf diese oder jene Weise degeneriren, schlägt ein Theil derselben doch mit grösserem oder kleinerem Erfolge den Weg der progressiven Entwicklung ein. Am 2. oder 3. Tage nach der Operation sind in der Umgebung der verletzten Stelle erstens, neben degenerirenden Stromazellen, oft hypertrophische Exemplare mit sehr grossen, kugelförmigen, chromatinreichen Kernen zu finden. Zweitens findet man in fast jedem Falle während der ersten 3—4 Tage in den Stromazellen auch schön ausgebildete, freilich ziemlich spärliche Mitosen in allen Stadien der Entwicklung (Fig. 13). Diese Mitosen zeichnen sich durch kurze, gegliederte Chromosomen und durch eine sehr zierliche, schlanke Spindelfigur aus und können bis zur vollständigen Trennung der Tochterzellen und bis zur Reconstruction der Kerne in denselben

verlaufen, also die Zahl der Zellen vergrössern. Drittens habe ich in einem Falle von 20-tägiger Dauer, wo die Oberfläche des Eierstockes mit einer glühenden Nadel verletzt gewesen war, und wo sich dementsprechend in dem schon vernarbten Granulationsgewebe bedeutende Mengen von nekrotischen Massen befanden, in der Umgebung der letzteren eine Entstehung von Riesenzellen aus Stromazellen beobachten können. Anstatt in der Umgebung der Narbe atrophisch zu sein, waren im gegebenen Falle die Stromazellen meistentheils vergrössert; an der einen Seite des ebenfalls vergrösserten und chromatinreichen Kernes erschien die centrale Protoplasma-Anhäufung viel grösser und dichter, als normal, und war an der Peripherie mit zahlreichen Fetttröpfchen durchsetzt; die äussere Schicht des Zellleibes bestand aus einem dünnen, hellen Maschenwerk. In der Nähe der nekrotischen Massen war nun die Erscheinung des Zusammentretens und Zusammenfliessens von solchen Stromazellen zu mehrkernigen Riesenzellen aufs Deutlichste zu bemerken (Fig. 12); im Innern der letzteren lagen die nekrotischen Massen (n), von einer dicken Schicht verdichteten Protoplasmas mit Kernfragmenten und Fetttröpfchen eingehüllt; an der Peripherie der centralen Protoplasma-Masse befand sich ein dichter Kranz von Kernen und die äusserste Schicht des Riesenzellen-Leibes war ebenso durchsichtig, wie in den Stromazellen.

In Anbetracht der eben geschilderten Verhältnisse kann die Frage auftauchen, ob die Stromazellen, die ja differenzirte Bindegewebszellen vorstellen, sich in der Umgebung der verletzten Stelle nicht zum Theil wieder in einfache Bindegewebszellen verwandeln und so an dem Aufbau des Granulationsgewebes einen activen Antheil nehmen könnten. Und in der That ist Solches nicht unwahrscheinlich. Neben den degenerirenden Stromazellen kann man am 2—4. Tage oft solche finden, die sich zwar verkleinern und ihr Fett zum Theil oder ganz verlieren, sonst aber gar keine qualitativen Veränderungen im Protoplasma aufweisen, wobei auch der Kern sein gewöhnliches Aussehen behält; wenn sich dann eine solche Zelle leicht in die Länge streckt, so ist sie von einer gewöhnlichen Granulationszelle, die, wie wir gesehen haben, oft auch zahlreiche Fetttröpfchen enthalten kann, gar nicht mehr zu unterscheiden. Wenn somit die Möglichkeit

einer Anaplasie der Stromazellen und einer Verwandlung derselben wieder in gewöhnliche Granulationszellen auch nicht für bewiesen gelten kann, ist sie doch nicht von der Hand zu weisen.

Wenn sich das Granulationsgewebe in der Eierstock-Verletzung vernarbt, hören auch in den Stromazellen weitere Veränderungen auf. Doch bleiben die an das Gewebe der Narbe grenzenden Schichten derselben nicht normal, — in der Ausdehnung eines mehr oder weniger breiten Gürtels befinden sich die zwischen den in die Masse des Eierstockes hineinstrahlenden Zügen von Narbengewebe befindlichen Stromazellen im Zustande einer stationären Atrophie. Der Umfang der Zellen ist kleiner, als normal, der Kern sieht geschrumpft aus, die centrale Protoplasma-Anhäufung ist sehr dicht, scharf begrenzt, und enthält zahlreiche Fetttröpfchen, während die Peripherie des Zellleibes hell und durchsichtig bleibt. Manchmal findet man in einzelnen Zellen auch Pigment-Anhäufungen. In der Richtung nach dem gesunden Gewebe hin gehen die beschriebenen atrophischen Zellen allmählich in normale Stromazellen über.

Wie aus der ganzen angeführten Schilderung klar hervortritt, ist eine gewisse Aehnlichkeit zwischen den Veränderungen der Stromazellen des Ovariums in der Umgebung der verletzten Stelle einerseits und den von mir (14) früher beschriebenen Veränderungen der Zwischenzellen des Hodens bei denselben Bedingungen andererseits unverkennbar. Die einen, sowie die anderen stellen differenzirte Bindegewebszellen vor, verfallen zum Theil der Degeneration, sind einer eigentlichen Regeneration nicht fähig, können sich dabei aber doch mitotisch vermehren und vielleicht auch am Aufbau des Granulationsgewebes einen activen Antheil nehmen, indem sie Erscheinungen der Anaplasie durchmachen. Die einen, sowie die anderen können aber, nach erlittener Anaplasie, ihr ursprüngliches Aussehen nicht wieder erlangen. Freilich treten die Erscheinungen der Anaplasie an den Stromazellen des Eierstockes bei Weitem nicht so deutlich hervor, wie im Hoden.

Bei jungen Kaninchen werden bei der Heilung von Eierstock-Verletzungen im interstitiellen Gewebe ganz dieselben Processe beobachtet, wie bei den erwachsenen, nur fehlen hier, wie

gesagt, die Stromazellen, und es entsteht das Granulationsgewebe also einfach nur aus den Bindegewebszellen. Beim Meerschweinchen werden dabei auch keine einer besonderen Beschreibung werthen Erscheinungen beobachtet, da hier die Stromazellen viel weniger differenzirt sind und ihre Veränderungen viel einfacher erscheinen, als beim Kaninchen.

## Follikel.

Während die Veränderungen des Keimepithels und des interstitiellen Gewebes, welche bei jeder Verletzung des Eierstockes getroffen werden, leicht in allen ihren Stadien verfolgt werden können, ist es viel schwerer, den Verlauf der bei denselben Verhältnissen geschehenden Veränderungen der Follikel lückenlos darzustellen; dieser Umstand hängt sowohl davon ab, dass sich die Follikel in den verschiedensten Stadien ihrer selbständigen Entwicklung oder in den verschiedenen Zuständen der regressiven Metamorphose befinden können, und dass dabei alle diese verschiedenen Follikel-Arten bei Verletzung auch verschieden reagiren, als auch davon, dass überhaupt nicht bei jeder Operation gerade die gewünschten Follikel verletzt werden, da makroskopisch nur die schon ganz reifen leicht zu bemerken sind. Immerhin kann ich doch eine Schilderung der Veränderungen der Follikel in der verletzten Stelle in allgemeinen Zügen geben.

Das Verhalten der Primärfollikel ist am bequemsten an jungen Kaninchen zu studiren, da hier die Zahl solcher Follikel im Eierstocke ausserordentlich gross ist. Beim erwachsenen Thiere machen übrigens die schon sehr spärlichen Primärfollikel dieselben Veränderungen durch. In dem von der Verletzung unmittelbar betroffenen Bezirke verfallen alle Primärfollikel einfach der Nekrose, selbst in den Schichten, wo das interstitielle Gewebe noch am Leben ist, und stellen hier einfach formlose Massen vor. Weiter nach aussen folgen Follikel, in denen nur die Eizelle entweder sofort, oder allmählich im Laufe der ersten 3 Tage abstirbt, während das Follikel-Epithel vorläufig noch erhalten bleibt und sogar gewisse progressive Veränderungen aufweist. Wenn die Eizelle sofort abstirbt, so erleidet ihr Protoplasma gewöhnlich eine Verdichtung, — es wird grobkörnig oder

mehr homogen, färbt sich ziemlich stark mit Eosin, enthält an osmirten Präparaten kleine Fetttröpfchen und in ihm liegt der kaum sichtbare, geschrumpfte, sich mit Hämatoxylin nur blass färbende Kern mit verschwommenen Umrissen (Fig. 14). Sehr bald verschwindet auch dieser letzte Kernrest und von der ganzen Eizelle bleibt nur ein dichter, homogener Klumpen übrig. Wenn die Eizelle in einem Primärfollikel mehr allmählich abstirbt, so leistet ihr Kern gewöhnlich der Zerstörung am längsten Widerstand. Der Zellleib verdichtet sich, wie im vorhergehenden Falle, und schwindet von aussen her immer mehr und mehr, oder er zerfällt körnig und wird aufgelöst, während der Kern seine äussere Form oft beibehält und sich nur ganz unbedeutend verkleinert; in seinem Innern werden nur die Balken des Gerüstes immer dünner und blasser, bis der ganze Kern schliesslich nur eine helle Blase vorstellt, die entweder leer ist, oder manchmal im Centrum den Rest des Chromatins in Form eines grobkörnigen Haufens einschliesst, ähnlich, wie es u. A. von Schottländer (22) beim chromatolytischen Untergang des Eizellenkerns beschrieben worden ist. Am Ende verschwindet das Protoplasma der Eizelle ganz, und die Follikelzellen können dann die Oberfläche des nackten Kernes direct berühren. Erscheinungen von progressivem Charakter, welche den in den Samenzellen bei Verletzung des Hodens (14) auftretenden gleichzustellen wären, habe ich in den Eizellen niemals gefunden.

Der Umfang der degenerirenden Eizellen verkleinert sich bedeutend, sodass auch der ganze Follikel viel kleiner wird; die Follikel-Epithelzellen gehen aber dabei vorerst noch nicht zu Grunde; im Gegentheil, sie vergrössern sich sogar etwas und verwandeln sich aus abgeplatteten, im Profil sichelförmigen Elementen in rundliche, wobei ihre Kerne sich an Chromatin etwas bereichern können (Fig. 14, Fep). Unzweifelhafte, solchen Follikelzellen angehörende Mitosen habe ich nicht finden können. Die an der Peripherie der todten Eier sich vergrössernden Follikelzellen äussern nun eine deutliche Neigung zur Phagocytose: — nach wie vor die Eizelle umringend, dringen sie immer tiefer und tiefer in den degenerirenden Dotter ein, zerstückeln ihn und nehmen dabei einzelne Theilchen desselben in ihr eigenes Protoplasma auf; in der Umgebung solcher Theile, die gewöhn-

lich als kleine homogene Schollen oder Körnchen erscheinen, bilden sich Vacuolen, denen oft der Kern der Follikelepithelzellen sichelförmig anliegt. Ausser den letzteren nehmen an der Resorption der todten Eier bisweilen auch Leukocyten Theil, die sich oft zwischen die Follikelzellen hindurchzwängen und in das Innere des Follikels gelangen. Schliesslich wird die Eizelle des Primärfollikels vollständig resorbirt und es bleibt an Stelle des letzteren inmitten des inzwischen sich bildenden Granulationsgewebes ein zuerst noch gewöhnlich ziemlich scharf begrenzter Haufen kleiner Zellen mit homogenen Theilchen im Protoplasma übrig (Fig. 15). In der Folge verfallen auch diese Reste des Follikel-Epithels der Zerstörung; doch ist es sehr schwer genau zu bestimmen, auf welche Weise das geschieht. Nach der Resorption der Eizellenreste wird nehmlich der Zusammenhang zwischen den Follikel-Epithelzellen, wie es scheint, aufgehoben; sie weichen auseinander, verkleinern sich wieder, nehmen eine unregelmässige, gestreckte oder eckige Form an, und können von nun an von den umherliegenden Granulationszellen gar nicht unterschieden werden. Die letzteren häufen sich, besonders bei jungen Kaninchen, oft in der Umgebung der zu Grunde gehenden Primärfollikel in besonders grosser Menge an; einzelne Granulationszellen können dabei bedeutende Grössen erreichen, sich mitotisch theilen, und wahrscheinlich zusammen mit den Leukocyten die beschriebenen Reste des Follikel-Epithels resorbiren.

Die beschriebenen Vorgänge gewinnen ein besonderes Interesse, wenn man sie mit den oben erwähnten Befunden von Pfister (16) und Levi (12), die ein noch viel deutlicher hervortretendes Eindringen von Follikel-Epithelzellen in degenerirende Eier gesehen haben, und mit den von mir (14) für den Hoden beschriebenen Beobachtungen vergleicht. Im letzteren äussern oft auch die Sertoli'schen Zellen, welche dieselbe Bedeutung in ihrer Beziehung zu den Samenzellen, wie die Follikel-Epithelzellen in Beziehung zu den Eiern besitzen, eine nicht zu unterschätzende Neigung zur Phagocytose den degenerirenden Samenzellen gegenüber. Uebrigens wurde auch bei Säugethieren gelegentlich (Schottlaender 22 S. 270) das Eindringen von Follikel-Epithelzellen in das Protoplasma der Eier in Primärfollikeln beobachtet. Es muss ausserdem noch hervorgehoben

werden, dass, ebenso, wie die Sertoli'schen Zellen schädigenden Momenten gegenüber viel widerstandsfähiger, als die Samenzellen erscheinen, sich auch für die Follikelzellen einer- und die Eizellen andererseits ein ganz analoges Verhältniss aufstellen lässt.

Follikel, die auf einer höheren Entwicklungsstufe stehen, bei denen das Follikel-Epithel schon mehrschichtig ist, das Ei sich aber noch nicht mit einer deutlichen Zona pellucida umgeben hat, reagiren in ähnlicher Weise, wie die Primärfollikel, doch sind hier die Veränderungen der Follikel-Epithelzellen viel weniger deutlich, und speciell tritt der Vorgang des Resorbirens der degenerirten Eier durch dieselben bei Weitem nicht so klar hervor. Das Protoplasma der Eizelle verdichtet sich in einem Theil der Fälle ebenfalls und stellt dann eine grobkörnige, sich mit Eosin und Lichtgrün intensiv färbende, Fetttröpfchen enthaltende Masse vor; in anderen Fällen wird es hingegen eher aufgelockert und zerfällt in feinkörnigen Detritus. Der Kern wird eckig, schrumpft und blasst ab, oder er wird durch sich im Kernraume ansammelnde Flüssigkeit ausgedehnt und in eine helle Blase verwandelt. Die Follikelzellen, in welchen dabei Mitosen zwar hin und wieder vorkommen, aber nicht öfter, als in den von der Verletzung weit entfernt liegenden Follikeln, verfallen bald auch der Atrophie, weichen auseinander und zerfallen mit den Resten des Eies gänzlich.

Follikel, in denen die Eizelle eine schon entwickelte Zona pellucida besitzt, aber noch kein Liquor folliculi existirt, zeigen keine interessanten Veränderungen; wenn sie neben der verletzten Stelle liegen, sind sie entweder ganz normal, oder es sind sowohl an der Eizelle, als auch am Follikel-Epithel degenerative und atrophische Erscheinungen zu bemerken. Das Protoplasma der Eizelle stellt gewöhnlich grobkörnige oder sogar schollige, intensiv sich färbende Massen vor, das Keimbläschen ist gewöhnlich nicht mehr zu finden; Richtungsspindeln oder sonst irgendwelche abnorme progressive Erscheinungen habe ich nicht gesehen. Die Follikel-Epithelzellen sehen verkleinert aus, besitzen blasse, geschrumpfte Kerne und werden schliesslich vom Granulationsgewebe ganz zerstört. Phagocytische Erscheinungen den Eizellen gegenüber, etwa in Form von sog. Nagelzellen, habe ich niemals gefunden; übrigens sollen die Nagelzellen nach den

neuesten Untersuchungen von Rabl (17) einfache bindegewebige Wanderzellen vorstellen.

Die mittelgrossen und grossen, einen bedeutenden, mit Liquor erfüllten Follikelraum aufweisenden Follikel stellen als Ganzes, wie es scheint, überhaupt ziemlich widerstandsfähige Gebilde vor; es können selbst hart neben der Verletzung liegende, zum Theil von Granulationsgewebe umgebene Follikel für die Dauer ganz normal bleiben und sich weiter entwickeln; dabei können die Zellen der Theca externa zum Theil zur Bildung von Granulationsgewebe verbraucht werden. Nur wenn der Follikel selbst verletzt wird, verfällt er unfehlbar tiefen Veränderungen.

Grössere Follikel können aber auch in solchen Fällen nicht sofort zu Grunde gehen. So habe ich in einem Falle, wo die Oberfläche des Eierstockes 3 Tage vorher mit einer glühenden Nadel verletzt worden war, zwei der verletzten Stelle unmittelbar anliegende Follikel gefunden. In beiden waren im Epithel, aber nur an der entsprechenden Seite, sehr zahlreiche nekrotische Zellen zu sehen; in dem einen erschien sogar ein Theil des Liquor folliculi coagulirt. Das Ei und die übrigen Epithelzellen boten aber keine Besonderheiten. Was aus solchen Follikeln später wird, kann ich nicht angeben.

Am interessantesten sind unzweifelhaft die Erscheinungen, welche bei directer Verletzung von den grossen, reifen Follikeln durchgemacht werden.

Bevor ich zur Schilderung dieser Erscheinungen übergehe, will ich einige kurze Bemerkungen über das Schicksal der entwickelten Follikel im normalen Zustande machen. Die letzteren können entweder platzen und das Ei entleeren, wonach dann ein Corpus luteum an Stelle des Follikels gebildet wird, oder sie können, wie auch noch ganz junge Follikel, den Weg der regressiven Entwickelung einschlagen und der Atresie verfallen.

Die Luteinzellen, die die Hauptmasse des gelben Körpers vorstellen, wurden von den meisten Forschern für ein Derivat der Theca interna, also für Bindegewebszellen gehalten. Sie haben auch in der That, wenigstens beim Kaninchen, wie wir es weiter unten sehen werden, die grösste Aehnlichkeit mit den Stromazellen des Ovariums. Auf Grund eines sehr grossen und sorgfältig gesammelten Materials (Kaninchen und Maus) behauptet aber Sobotta (23, 24), dass das Follikel-Epithel nach dem Bersten eines reifen Follikels nicht zu Grunde geht, sondern dass die Zellen desselben im Gegentheil ausserordentlich stark hypertrophiren, ohne sich dabei in nennenswerthem Grade zu vermehren, und sich dadurch in Luteinzellen verwandeln;

lie einfachen und epithelioiden Zellen der Theca interna sollen nur insofern im Aufbau des gelben Körpers theilnehmen, als sie sich, von Blutgefässen begleitet, in die Zwischenräume zwischen den Epithelzellen hindurchzwängen und das Stroma des Corpus luteum bilden, wobei sie sich mitotisch theilen und wobei sich die grossen Zellen der Theca interna wieder verkleinern. Die Luteinzellen sollen also nach Sobotta Follikel-Epithelzellen sein. Es sind aber doch nach der Veröffentlichung der Sobotta'schen Untersuchungen Arbeiten erschienen, die wieder eintreten für die ältere Lehre von dem Untergange des Epithels und von der Abstammung der Luteinzellen aus den grossen Zellen der Theca interna, die einfache Bindegewebszellen vorstellen und also mit den Stromazellen des Ovariums identisch sind; (Clark 4, Doering 5, zum Theil Rabl 17). Die Frage muss also für noch nicht vollkommen entschieden gelten.

Die Atresie der Follikel ist noch in letzter Zeit, speciell auch beim Kaninchen, von Rabl (17) genau untersucht worden. Das Epithel der Granulosa degenerirt beim Kaninchen auf dem Wege der Chromatolyse und fettigen Entartung; ebenso degenerirt die Eizelle, die collabirte Zona pellucida hinterlassend, und die Follikelhöhle wird durch Bindegewebe ausgefüllt, dessen Zellen ein engmaschiges Reticulum bilden und die Reste des Follikel-Epithels resorbiren. Die Zellen dieses Bindegewebes stammen zwar von der Theca interna, aber nicht von den grossen, mit Fett erfüllten epithelioiden Zellen derselben, sondern von den gewöhnlichen, kleineren Bindegewebszellen, die die Hauptmasse der Theca externa bilden, in der Theca interna aber mit den sie begleitenden Fasern die epithelioiden Zellen in einzelne Gruppen nach Art von Septen zusammenfassen und an der Innenfläche der Theca interna in einer besonderen Schicht angesammelt sind. Ausserdem wird die Follikelhöhle noch dadurch verkleinert, dass die grossen Zellen der Theca interna hypertrophiren und einen sich immer verdickenden und verengernden, mehr oder weniger regelmässigen Ring (an Schnitten) bilden. An der Grenze des den Innenraum einnehmenden reticulären Gewebes, welches seinerseits allmählich schwindet, und der Schicht der grossen Zellen wird dabei noch eine mehr oder weniger dicke, oft unterbrochene Hyalinschicht, die sog. Glasmembran, gebildet. Schliesslich geht der Follikel ganz zu Grunde und an seiner Stelle bleibt nur auf lange Zeit noch die zusammengefaltete Zona pellucida zurück, in deren Umgebung der jetzt schon sehr breite Ring von grossen Thecazellen, die nach wie vor durch gewöhnliche, spindelförmige Zellen führende Bindegewebs-Septen in einzelne Gruppen eingetheilt erscheinen, allmählich seine deutliche Abgrenzung vom übrigen Eierstockstroma verliert, mit demselben zusammenfliesst und auf solche Weise die Masse des grosszelligen interstitiellen Gewebes des Ovariums vergrössert.

Der Schilderung der Veränderungen der verletzten reifen Follikel werde ich ausschliesslich Präparate von erwachsenen Kaninchen zu Grunde legen.

Wenn bei Verletzung des Eierstockes ein reifer Follikel an einer begrenzten Stelle angeschnitten wird, so tritt eigentlich dasselbe ein, was auch beim normalen Vorgange des Platzens desselben geschehen würde: das Ei wird mit der Corona radiata in die Bauchhöhle entleert, — ich habe es wenigstens in keinem einzigen Falle in der Follikelhöhle wiederfinden können, — und der grösste Theil des Liquor folliculi fliesst ebenfalls heraus. Wenn gerade der am oberflächlichsten liegende Theil der Follikel-Wandung verletzt worden war und wenn dabei kein grösserer Bluterguss stattgefunden hatte, stellt der collabirte Follikel dann nach 24 Stunden ein Bild vor, welches dem Aussehen eines spontan frisch geplatzten Follikels nicht unähnlich ist (Fig. 16[1]). Der noch übrig gebliebene Follikelraum hat meistens eine unregelmässige Form und mündet gewöhnlich schon jetzt nicht frei nach aussen, da die verletzte Stelle der Follikelwand durch einen Pfropf von Epithelzellen verschlossen erscheint. Die Dicke der Epithelschicht im Follikel ist wegen der eingetretenen bedeutenden Contraction im Vergleich mit der Dicke derselben im reifen Follikel stark vergrössert, doch erfolgt diese Verdickung in unserem Falle nicht gleichmässig: — es ragen in den Follikelraum oft zahlreiche, breite, aus Epithelzellen-Massen bestehende Wülste hinein. Die Theca interna mit ihren epithelioiden Zellen ist aus demselben Grunde ebenfalls viel dicker geworden und bildet an Schnittpräparaten einen regelmässigen, an der verletzten Stelle unterbrochenen Ring, wobei aber die Zellen selbst vorerst nur noch unbedeutend vergrössert erscheinen. Die oben erwähnten, zwischen den epithelioiden Zellen liegenden einfachen Bindegewebszellen bilden schon jetzt Septen zwischen den Gruppen der grossen Zellen und sammeln sich an der inneren Fläche der Schicht der letzteren zu einer besonderen, ziemlich dicken Schicht an. An der Theca externa sieht man ausser einer Verdickung nichts Besonderes. Wenn der Follikel nicht an seiner freien Oberfläche, sondern wenn seine Wand beim Herausschneiden eines Stückchens aus dem Eierstocke irgendwo in tiefer liegenden Abschnitten verletzt wird, so entstehen ganz ähnliche Bilder, nur ist die Mündung des Follikelraumes und der Defect im sich verdickenden Ringe der Theca interna nicht nach aussen, sondern

[1]) Fig. 16 bezieht sich auf einen verletzten Follikel von dreitägiger Dauer

vielmehr nach der sich mit Granulationsgewebe erfüllenden Wunde gerichtet. Complicirter wird das histologische Bild hingegen, wenn bei der Operation ein bedeutender Bluterguss in den Follikel-Hohlraum erfolgt ist, ferner, wenn der Follikel nicht an einer einzigen begrenzten Stelle, sondern an vielen verletzt wurde, oder endlich wenn von demselben ein ganzer, mehr oder weniger bedeutender Theil abgeschnitten und entfernt wurde. Im ersten Falle kann, wie es scheint, durch den Blutstrom das ganze Epithel weggeschwemmt werden; ich habe wenigsten in einigen Fällen an Stelle von verletzten Follikeln bei der nach einigen Tagen vorgenommenen histologischen Untersuchung nur grosse, prall gefüllte Blutcysten gefunden, deren Wand von einer äusseren, concentrisch faserigen, und einer inneren, aus den epithelioiden Zellen der Theca interna ähnlichen, aber augenscheinlich plattgedrückten Zellen bestehenden Schicht gebildet wurde. Reactions-Erscheinungen fehlten in der Wand solcher Cysten vollkommen: nur hier und da sah man an der inneren Oberfläche derselben kleine Anhäufungen von Bindegewebszellen mit Zellresten (Epithel?) und zerfallenden Blutkörperchen dazwischen. In anderen Fällen füllt das Blut nur den Follikelraum mehr oder weniger aus; der Follikel collabirt dann nicht so bedeutend, wie es oben beschrieben worden ist und stellt manchmal, wenn seine Wand auf einer grossen Strecke durchschnitten worden war, sogar eine ziemlich weite, trichterförmige, mit coagulirter Blutmasse ganz erfüllte Vertiefung an der Eierstock-Oberfläche vor. In solchen Fällen erreicht die Epithelschicht und die Theca keine besondere Dicke. In den Fällen endlich, wo vom Follikel ein ganzer Theil entfernt oder seine Wand an vielen Stellen angeschnitten wurde, kann man sich im Präparat nur mit Mühe zurechtfinden, da Epithelmassen, Anhäufungen von Thecazellen, Züge von wuchernden Bindegewebszellen des Stromas, Haufen von Blutkörperchen bunt mit einander vermischt erscheinen, und so die typische concentrische Schichtung der einzelnen Zellarten verloren geht.

Schon während des ersten Tages beginnen sich in den verschiedenen Theilen des verletzten Follikels interessante Vorgänge abzuspielen; dieselben erscheinen aber am zweiten und besonders am dritten Tage nach der Operation viel deutlicher ausgebildet.

Die Mehrzahl meiner Fälle mit verletzten Follikeln gehört gerade diesen beiden Tagen an.

Im Epithel der Granulosa treten in vielen, aber nicht in allen Stellen Degenerations-Erscheinungen auf, welche, wie im normalen Zustande, aus Chromatolyse und fettiger Entartung bestehen, aber wahrscheinlich viel rascher, als normal verlaufen. Die degenerirenden Zellen verwandeln sich schliesslich nach Ablauf der von Flemming (6), Schottländer (22) u. A. schon mehrmals beschriebenen Veränderungen in kleine, homogene oder leicht körnige, sich mit Eosin rosa färbende Körperchen, welche in ihrem Innern oder an der Peripherie Chromatinreste in Form von sich äusserst intensiv färbenden Körnchen enthalten und sowohl in der Epithelschicht selbst, zwischen unversehrten Zellen (Fig. 16, s), als auch frei im Follikelraume inmitten von rothen Blutkörperchen schwimmend gefunden werden: es kommen auch zahlreiche freie rosafarbene Körperchen und dunkle Chromatinkörnchen vor.

An anderen Stellen verlieren die Epithelzellen ihre typische Form: — sie erscheinen, besonders neben grossen Blutgerinnseln oder neben wuchernden Bindegewebszügen, verzerrt, stark in die Länge gezogen oder abgeplattet; manchmal erscheinen ferner die Granulosazellen mit einander durch Ausläufer verbunden, wobei die intercellulären Räume sich mit Flüssigkeit erfüllen und erweitern, sodass ein reticuläres Gewebe entsteht, wie es bei dem Untergange des Granulosa-Epithels bei der Katze und dem Meerschweinchen von Rabl (a. a. O.) beschrieben worden ist.

Während aber ein Theil des Epithels sofort regressiven Metamorphosen anheimfällt, macht ein anderer Theil seiner Zellen vor dem Untergange unzweifelhaft progressive Veränderungen durch, die theils in Hypertrophie, theils in phagocytischer Thätigkeit ihren Ausdruck finden. An vielen Stellen gewahrt man unzweifelhafte Epithelzellen (Fig. 19), die in ihrem Zellleibe Ueberreste von anderen, zerfallenen Epithelzellen, — zum Theil rosafarbene, zum Theil sich wie Chromatin färbende Körperchen enthalten. In normalen atresirenden Follikeln habe ich zwar hin und wieder ähnliche Bilder gefunden, sie waren aber immer äusserst selten, während sie hier sehr zahlreich vertreten sind. Endlich erleiden einige Epithelzellen eine sehr bedeutende Hyper-

trophie (Fig. 20, Fep.): — ihr Kern erscheint grösser und chromatinreicher, als normal, im Zellleibe befinden sich aber schon sehr zahlreiche degenerirte Zellreste. Solche grosse Zellen bleiben oft mit den umherliegenden Epithelzellen (Fig. 20, Fep.) auf das Deutlichste durch Ausläufer verbunden.

In der beschriebenen Erscheinung sehen wir also einen neuen Beweis der besonderen Neigung der Follikel-Epithelzellen zur Phagocytose, wenngleich sich die letztere hier nicht der Eizelle, sondern degenerirenden Follikel-Epithelzellen selbst gegenüber offenbart. Man könnte jedenfalls erwidern, dass die beschriebenen, degenerirende Trümmer verschlingenden Zellen nicht Epithelzellen, sondern einfach hämatogene oder histiogene Wanderzellen vorstellen; in der That kann eine solche Annahme für wahrscheinlich gelten, wenn es sich um frei im noch erhalten gebliebenen Liquor folliculi schwimmende, zumal sich dabei noch mitotisch theilende Zellen, wie solche manchmal gefunden werden, (Fig. 18), handelt, oder um Zellen, die unmittelbar neben der verletzten Stelle in der Follikelwand liegen, wo alle Schichten der letzteren vermischt sind und voneinander nicht mehr unterschieden werden können, wo also Wanderzellen in das Epithel rasch und leicht gelangen können. Zellen von dem beschriebenen Aussehen werden aber auch mitten unter ganz unzweifelhaften Granulosazellen gefunden, wo die die Granulosa von der Theca abgrenzende Membrana propria noch ununterbrochen ist und als scharfe Grenzlinie deutlich hervortritt. Von weit her, z. B. aus der verletzten Stelle gekommene Wanderzellen können es schwerlich sein, da solche Zellen mitunter schon nach 24 Stunden gefunden werden.

In einem Falle, der dem dritten Tage angehörte, war der übrig gebliebene Hohlraum des verletzten Follikels mit Blut erfüllt. Grosse Anhäufungen von Blutkörperchen befanden sich auch zwischen den Zellen der Granulosa, und hier waren nun zahlreiche Zellen zu sehen, die den benachbarten Epithelzellen sehr ähnlich waren, aber dabei mit zerfallenden Blutkörperchen dicht erfüllt waren. Ob es wirklich Zellen des Granulosa-Epithels, welche rothe Blutkörperchen aufgenommen hatten, oder ob es einfache Wanderzellen waren, kann ich nicht entscheiden.

In den der Oberfläche des Eierstockes näher liegenden Abschnitten des verletzten Follikels, dort, wo aus der verletzten Theca das Follikel-Epithel hervorgetreten ist und sich unmittelbar unter dem sich regenerirenden Keim-Epithel befindet (Fig. 16 y und y'), verändern sich die Zellen der Granulosa an einigen Stellen oft in ganz besonderer Weise: sie erfahren hier gruppenweise eine gleichmässige Hypertrophie, wobei sich der Kern, sowie der gewöhnlich eine polygonale Form annehmende Zellleib bedeutend vergrössern (Fig. 21a), und im ersten ein oder zwei grosse Nucleolen, im zweiten im Centrum neben dem Kerne eine mehr oder weniger scharf begrenzte Verdichtung des Protoplasmas auftritt. Es liegen dabei alle Uebergänge zwischen normal aussehenden Follikel-Epithelzellen (Fig. 21b) und solchen hypertrophischen Elementen vor Augen. Ob solche hypertrophische Granulosa-Zellen Fett enthalten, kann ich nicht angeben, da die entsprechenden Präparate alle nur in Zenker'scher Flüssigkeit fixirt worden waren. Jedenfalls ist für die grössten Zellen eine gewisse Aehnlichkeit mit Luteinzellen nicht in Abrede zu stellen, und diese Aehnlichkeit wird noch dadurch erhöht, dass von Seiten des entzündeten Bindegewebes, welches an der Oberfläche des Eierstockes den aus der verletzten Stelle des Follikels hervorgequollenen Epithelmassen unmittelbar anliegt, zwischen die hypertrophischen Epithelzellen dünne Bindegewebszüge mit Capillargefässen (Fig. 16y', Fig. 21a, Ed), in deren Endothel oft Mitosen gefunden werden, hineinwachsen. In den sich vergrössernden Epithelzellen selbst habe ich unzweifelhafte Mitosen dabei nicht beobachten können. An der Oberfläche des Organs werden zwar an der entsprechenden Stelle oft genug Mitosen gefunden, dieselben können aber den Zellen des sich regenerirenden Keim-Epithels angehören, welche, dem oben Beschriebenen gemäss, dabei ebenfalls hypertrophiren und in diesem Zustande von den vergrösserten Granulosazellen, mit welchen sie sich in den oberflächlichsten Schichten innig vermischen, nicht immer leicht unterschieden werden können.

Die Theca interna macht dieselben Veränderungen durch, wie es bei normaler Atresie der Fall ist; ihre grossen epithelioiden Zellen bilden einen Ring, der, wie erwähnt, an der Stelle der Verletzung des Follikels unterbrochen ist und am dritten

Tage schon bedeutend verdickt erscheint (Fig. 16, Ti); das hängt davon ab, dass die grossen Zellen eine Hypertrophie erleiden, ohne sich dabei aber zu vermehren; Mitosen habe ich in denselben nicht gefunden[1]), nicht einmal unmittelbar neben der verletzten Stelle; dafür erscheinen aber ihre Kerne, wie ich es auch in normalen atresirenden Follikeln stets gefunden habe, in der Mehrzahl nicht rund, sondern verlängert und einseitig oder ringförmig eingeschnürt, manchmal fast bis zur vollständigen Trennung der beiden Hälften. Ob sich aber die Zahl der Kerne in diesen Zellen thatsächlich durch Amitose vermehren kann, ist schwer zu entscheiden; da zweikernige Stromazellen hin und wieder gefunden werden, kann man solches wohl annehmen; in der Mehrzahl der Fälle runden sich aber die beschriebenen Kerne mit der Zeit wahrscheinlich wieder ab.

Ganz so, wie es bei normaler Follikel-Atresie der Fall ist, bilden auch in unserem Falle die kleinen Bindegewebszellen der Theca interna Septen zwischen den Gruppen der epithelioiden Zellen, und an der inneren Oberfläche der grosszelligen Schicht bilden sie jetzt auch eine schon ziemlich dichte Schicht von kleinen Zellen (Fig. 16, kz), die der Membrana propria unter dem Epithel unmittelbar anliegen.

Diese Zellen sind es, die, dem oben Beschriebenen gemäss, bei normaler Follikel-Atresie den Follikelraum ausfüllen und die Epithelreste zerstören; nach der Verletzung eines Follikels geschieht wahrscheinlich schliesslich dasselbe, doch ist am dritten Tage in den meisten Stellen die Granulosa noch frei von diesen Thecazellen und die Membrana propria noch gut erhalten; das Vordringen dieser Thecazellen, in welchen ich hin und wieder Mitosen finden konnte, ins Innere des Follikels ist nur an einigen wenigen Stellen in der Nähe der Verletzung zu constatiren, und entwickelt sich wahrscheinlich nur in späteren Stadien.

Die Theca externa, die vom übrigen interstitiellen Gewebe

[1]) Da die epithelioiden Zellen der Theca interna den Stromazellen identisch sind, die letzteren aber, wie wir gesehen haben, auf den traumatischen Reiz mit Mitosen reagiren können, so ist die Möglichkeit einer Kerntheilung in denselben neben der verletzten Stelle nicht in Abrede zu stellen; bei der Seltenheit der Theilungen konnten sie mir entschlüpft sein.

des Ovariums eigentlich nicht zu trennen ist, erleidet in den von der Verletzung entfernteren Abschnitten des Follikels keine besonderen Veränderungen. An den Stellen aber, wo die Follikelwand durchtrennt erscheint, bilden ihre Zellen, zusammen mit den Zellen des interstitiellen Gewebes und der Albuginea, zum Theil dünnere Bindegewebszüge, die, wie gesagt, zwischen die hypertrophischen Epithelzellen eindringen, zum Theil dicke Züge von spindelförmigen, sich vermehrenden Bindegewebszellen, die zwischen die degenerirenden Epithelmassen hineinwachsen und auch die Blutgerinnsel durchwuchern.

Aus dem Beschriebenen ist es klar, dass die Veränderungen eines verletzten Follikels während der ersten 3 Tage eigentlich dieselben sind, wie bei gewöhnlicher Atresie; nur befindet sich zum Unterschiede von der letzteren im Inneren, ausser zerfallendem Follikel-Epithel, noch Blut, und ausserdem wird durch die Verletzung eine Eingangspforte ins Innere des Follikels geschaffen, weshalb der letztere nicht nur, wie bei normaler Atresie, mit aus den kleinen Zellen der Theca interna stammendem Bindegewebe, sondern direct mit aus der verletzten Stelle hineinwucherndem Granulationsgewebe erfüllt werden kann.

Im Follikel-Epithel des verletzten Follikels können keine eigentlich regenerativen Vorgänge bemerkt werden; ebenso, wie bei gewöhnlicher Atresie, verfällt es der Degeneration. Es treten aber doch, wenigstens in einzelnen Zellen desselben, wie wir sahen, Veränderungen auf, die, wenn auch nur am Anfange, einen progressiven Charakter tragen: es können sich viele Zellen nach Art von Phagocyten vergrössern und degenerirte Zelltrümmer in ihren Zellleib aufnehmen; an der Oberfläche des Eierstockes, wo die Epithelmassen aus dem angeschnittenen Follikel hervorgequollen sind, können ferner sogar ganze Gruppen von Epithelzellen regelmässig hypertrophiren, wobei zwischen dieselben Capillaren mit dünnen Bindegewebszügen hineinwachsen. Es tritt also im Vorübergehen ein Process ein, wie er regelmässig nach Sobotta (a. a. O.) bei der Bildung eines Corpus luteum vor sich geht. Es kann hier erwähnt werden, dass u. A. z. B. Rabl (a. a. O.) dessen Erwähnung thut, dass die Epithelzellen des Discus in atresirenden Follikeln oft lange der Zerstörung trotzen und sich sogar vergrössern, wobei

zwischen dieselben kleine Gefässe eindringen; diesen Vorgang erklärt Rabl geradezu für eine Uebergangs-Stufe zwischen Corpus-luteum-Bildung und Follikel-Atresie.

Alle die beschriebenen Vorgänge sind selbstverständlich an solchen Follikeln zu studiren, die an einer begrenzten Stelle verletzt wurden; wenn vom Follikel ein grosser Theil abgeschnitten oder derselbe an vielen Stellen verletzt worden ist, dann findet man am dritten Tage an dem entsprechenden Orte, wie schon erwähnt, nur wirr durcheinander geworfene coagulirte Blutmassen, Haufen von Epithelzellen, einzelne Abschnitte der grosszelligen Theca interna u. s. w., und alle diese Gewebstheile werden verhältnissmässig sehr rasch vom Granulationsgewebe durchwuchert und bis zur Unkenntlichkeit verändert; speciell können dabei gewöhnlich im Granulosa-Epithel gar keine progressiven Erscheinungen bemerkt werden.

Ich möchte noch auf folgenden Umstand aufmerksam machen: ebenso, wie wir es früher für das Keim-Epithel gesehen haben, existiren auch zwischen dem Follikel-Epithel und dem interstitiellen Bindegewebe des Eierstockes ausserordentlich enge Wechselbeziehungen; an den Stellen, wo der Follikel verletzt ist, wo also das Granulosa-Epithel mit dem entzündeten Bindegewebe in Contact kommt und, wie wir gesehen haben, oft hypertrophirt, ist es manchmal ganz unmöglich, die Epithelzellen von den Bindegewebszellen zu unterscheiden (Fig. 16 bei y'), — die einen, sowie die anderen haben eine eckige Form und bekommen oft Ausläufer, so dass es scheint, als ob sie ineinander unmittelbar übergehen.

Das weitere Schicksal der verletzten Follikel habe ich leider nicht stufenweise genau verfolgen können, was jedenfalls sehr interessant gewesen wäre, besonders im Hinblick auf die erwähnten Veränderungen des Granulosa-Epithels. Von späteren Stadien, als 3 Tage, besitze ich nur 2 Fälle von unzweifelhaften verletzten Follikeln: einen 7tägigen und einen 27tägigen. Die Untersuchung derselben führt zum Schluss, dass das Granulosa-Epithel schliesslich doch ganz zu Grunde geht. Im ersten Falle stellte der Follikel einen collabirten Sack vor, dessen Mündung nach der inzwischen schon vernarbten, an der Eierstock-Oberfläche liegenden Wunde gerichtet war. Die Wand des Sackes bestand,

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF

wie in einem atretischen Follikel, aus einer Schicht epithelioider Thecazellen und einer der letzteren von innen anliegenden typischen, mehrfach unterbrochenen Glasmembran, sein Inhalt aus faserigem, ziemlich zellreichem Bindegewebe, dessen Ursprung dem oben Erörterten gemäss erstens auf die kleinen Zellen der Theca interna, zweitens auf direct durch die Verletzung hineingewuchertes Granulationsgewebe zurückgeführt werden musste. Zwischen den Elementen dieses Bindegewebes waren noch kleine Ansammlungen von zerfallenen Resten des Granulosa-Epithels und mehrere kleine Haufen von wenig veränderten rothen Blutkörperchen zu sehen. In dem die Mündung des Sackes verschliessenden Narbengewebe lagen zwei grosse, mehrkernige Riesenzellen mit Pigmentmassen im Innern.

Der zweite, 27tägige Follikel ist auf der Zeichnung Fig. 17 abgebildet. Die Wunde, neben welcher sich ein frisch entstandener gelber Körper (Cl) befindet, ist schon mit dichtem Narbengewebe ausgefüllt. Der Follikel stellt einen annähernd kugelförmigen Sack vor, dessen Wandung von einer gleichmässig dicken, an der verletzten Stelle (Fig. 17, Ng) unterbrochenen Schicht grosser epithelioider Thecazellen (Fig. 17, Ti) gebildet ist; diese Schicht hat genau dasselbe Aussehen, wie in normalen atretischen Follikeln; eine Glasmembran ist nicht vorhanden. Im Innern ist vom Epithel keine Spur mehr zu sehen: die Innenfläche der Theca ist nur mit einer dichten Schicht faserigen Bindegewebes bekleidet, welches mehrere grosse, mit aus zerfallenen Blutkörperchen stammendem Pigment erfüllte Zellen enthält. Das Centrum des Gebildes wird von altem, eingedicktem Blut eingenommen, dessen rothe Blutkörperchen übrigens noch leidlich erhalten sind. Die Mündung des Follikels ist durch Narbengewebe (Ng) verschlossen, woselbst auch mehrere Pigmentzellen liegen. Die Theca externa ist nicht verändert und grenzt an gewöhnliche Stromazellen (Fig. 17, Te).

Aus dem Geschilderten sehen wir also, dass die Follikel nach Verletzung Veränderungen durchmachen, die im Allgemeinen den Processen der einfachen Atresie entsprechen. Obwohl das Epithel am Anfange einige Metamorphosen von progressivem Charakter erleidet, welche zum Theil an die bei der Corpus-

luteum-Bildung vorkommenden Erscheinungen erinnern, verfällt es doch schliesslich der Atrophie und Resorption. In noch späteren Stadien, als mein zuletzt angeführter Fall, kann vermuthlich auch die Theca des verletzten Follikels mit dem Stroma verschmelzen und die Zahl der Stromazellen vergrössern. Zum Unterschiede von normalen atretischen Follikeln sind in den verletzten keine Eier zu finden; sie können aber dafür in ihrem Innern Blut enthalten.

Es bleibt nur noch übrig, die Frage zu erledigen, wie sich die in verschiedenen Stadien der normalen Atresie stehenden Follikel bei Verletzung verhalten. Leider kann ich hierüber nicht viel sagen. Ich habe zwar oft genug in den verschiedensten Stadien nach der Operation hart neben der verletzten Stelle liegende, manchmal sogar, wie es schien, durch die Verletzung eröffnete atretische Follikel gefunden, dieselben boten aber keine bemerkenswerthen Besonderheiten. Es wurde dabei freilich regelmässig frisches oder sich schon veränderndes Blut im Innenraume, der sich bereits mit Bindegewebe zu füllen begann, gefunden, — Blut in normalen atretischen Follikeln ist nach Schottländer (a. a. O. S. 281) ein ausserordentlich seltener Befund; ferner waren in den meisten derartigen Fällen in der Umgebung der Eizelle zahlreiche grosse Bindegewebszellen zu sehen, oft mit schönen Mitosen, die die Trümmer der zerfallenden Epithelzellen in ihren Zellleib aufnahmen und zerstörten. Bei normaler Atresie wird zwar auch Phagocytose von Seiten der den Follikel-Hohlraum erfüllenden Bindegewebszellen beobachtet, aber eine so grosse Anzahl von so grossen Phagocyten, wie in den erwähnten Fällen, darf vielleicht als Resultat eines entzündlichen Reizes angesehen werden. In den Eizellen waren am Keimbläschen und am Dotter gewöhnlich nur allerhand Zerfalls-Erscheinungen zu bemerken. Einmal fand ich aber beim Kaninchen eine Richtungsspindel, wie solche ja auch in normalen atresirenden Follikeln vorkommen, und ein anderes Mal beim Meerschweinchen im Centrum der schon degenerirten und mit Fett erfüllten Eizelle eine schöne achromatische Strahlung, deren Radien bis zur Zona pellucida reichten und mit kleinen, stäbchenförmigen, ebenfalls radiär gerichteten Chromosomen besetzt erschienen.

## Corpus luteum.

Die Luteinzellen, die nach den oben bereits erwähnten Untersuchungen von Sobotta (23, 24) als hypertrophische Follikel-Epithelzellen zu betrachten sind, stellen sehr grosse (37—40 μ im längsten Durchmesser), in der Regel einkernige Zellen vor, die, wie ich auch schon hervorgehoben habe, den Stromazellen des Ovariums sehr ähnlich sind. Sie besitzen eine im Allgemeinen polygonale Form; an vielen von ihnen bemerkt man aber buckelförmige Hervorragungen, manchmal mehrere an einer Zelle, welche entsprechenden Vertiefungen auf der Oberfläche der anliegenden Zellen angepasst sind und das histologische Bild oft sehr compliciren, da sie, wie leicht verständlich, bei entsprechender Schnittrichtung grosse Vacuolen im Protoplasma der Luteinzellen vortäuschen können. Der Kern ist kugelförmig und enthält ein oder mehrere Nucleolen. Das Protoplasma hat einen gröber reticulären Bau, als in den Stromazellen, wie man an Zenker'schen Präparaten besonders gut beobachten kann, und ist mit zahlreichen Fetttröpfchen erfüllt, die grösser sind, als in den Stromazellen, und die ausserdem, bei längerem Aufbewahren der Präparate in Xylol-Balsam, der Extraction viel länger, sogar auf immer Widerstand leisten, während das Fett aus den Stromazellen dabei bald verschwindet. Neben dem Kerne liegt, ebenso, wie in den Stromazellen, ein verdichteter Protoplasma-Bezirk, in dessen Centrum, oft in einem hellen Felde, die an Sublimat-Präparaten nach der M. Heidenhain'schen Eisen-Hämatoxylin-Färbung deutlich hervortretenden Centralkörper liegen (Fig. 22): meistens können hier nur zwei Centralkörper gefunden werden, — sie liegen oft auffallend weit von einander und sind durch eine manchmal äusserst deutliche Centrodesmose mit einander verbunden. Ausser der Grösse der Zellen wird aber das Auffinden der Centralkörper in den Luteinzellen noch dadurch erschwert, dass sich in den letzteren in ziemlich grosser Anzahl Körnchen befinden, die sich bei der angeführten Färbung ebenfalls schwärzen.

Die Anordnung der Luteinzellen im gelben Körper ist eine radiäre; sie liegen einzeln oder in kleinen Gruppen, in welchen sie dann einander unmittelbar, nach Art von Epithel, berühren, und sind dabei von dünnen Zügen zarten Bindegewebes mit

ziemlich weiten Capillaren und zahlreichen kleinen Bindegewebszellen (nach Sobotta Abkömmlingen der epithelioiden Thecazellen) eingefasst. Die kleinen Bindegewebszellen haben gewöhnlich eine längliche Form und schmiegen sich eng an die Luteinzellen an. Es entsteht ein Bild, welches auf den ersten Anblick sehr an Lebergewebe erinnert.

Das Corpus luteum wird nach Sobotta schon im Laufe von wenigen Tagen fertig gebildet; in alten gelben Körpern sollen nach demselben Verfasser die Luteinzellen schliesslich atrophiren und durch Narbengewebe substituirt werden, wobei aber die Theca externa doch erhalten bleibt und der gelbe Körper mit dem Stroma also auch dann nicht verschmilzt. Während der ganzen Periode der Schwangerschaft habe ich das Gewebe des Corpus luteum in ein und demselben Zustande gefunden, auch waren die pathologischen Veränderungen desselben in allen diesen Stadien gleich. In älteren gelben Körpern, in Eierstöcken von Thieren, die nach erfolgtem Wurf operirt worden waren, habe ich die Luteinzellen schon viel kleiner, als im entwickelten Zustande während der Schwangerschaft gefunden; sie sahen manchmal wie leicht atrophisch, manchmal sogar geschrumpft aus. Dessen ungeachtet konnten aber auch im gelben Körper von 60tägigem Alter doch hin und wieder die unten näher beschriebenen Mitosen in den Luteinzellen gefunden werden. Ueber das Verhalten ganz alter, schon schrumpfender gelber Körper bei Verletzung besitze ich keine Erfahrungen.

Ebenso, wie das Aussehen im normalen Zustande, sind auch die pathologischen Veränderungen der Luteinzellen den der Stromazellen ähnlich.

Im Laufe des ersten Tages nach der Verletzung eines gelben Körpers entwickelt sich in der Umgebung der verwundeten Stelle eine entzündliche Reaction im Gewebe: die Gefässe, besonders die breiten, dünnwandigen Capillaren erscheinen stark erweitert, das bindegewebige Stroma wird ödematös, mit Fibrinmassen und extravasirten Blutkörperchen infiltrirt, und zwischen den Luteinzellen, die durch alle diese Momente weit auseinandergeschoben werden, häufen sich in bis zum dritten Tage immer noch wachsenden Mengen Leukocyten, — meistentheils einkernige, an.

Schon am ersten Tage, besonders aber am zweiten und dritten werden ferner in den kleinen, zwischen den Luteinzellen liegenden Bindegewebszellen Mitosen gefunden, ebenso, wie im Endothel der Capillaren. Aus diesem Material wird nun Granulationsgewebe gebildet, welches aber im gelben Körper niemals in bedeutenden Massen auftritt, grösstentheils aus nicht stabilen Elementen, — Leukocyten, besteht, und sich ungefähr am Ende der ersten Woche in spärliches, sich allmählich von Leukocyten befreiendes, lockeres Narbengewebe verwandelt. Wenn die Verletzung unbedeutend und oberflächlich war, bleibt dabei die äussere Form des Corpus luteum erhalten, nur an der entsprechenden Stelle der Oberfläche sieht man eine kleine Vertiefung; wenn aber vom Körper ein Stückchen entfernt worden war, bleibt in demselben ein bedeutender, mit Narbengewebe und atrophischen Luteinzellen erfüllter Defect, und das ganze Corpus luteum kann auch bedeutend zusammenschrumpfen. In einem Falle habe ich endlich nach partieller Verletzung den ganzen Körper nekrotisch vorgefunden.

In der Umgebung der verletzten Stelle gehen die meisten Luteinzellen zu Grunde. Bei dieser Nekrobiose, deren Erscheinungen am besten während des zweiten und dritten Tages, und, wegen des Fettreichthums des Gewebes, am besten an Zenker'schen Präparaten zu studiren sind, können die Luteinzellen verschiedene Veränderungen durchmachen. Erstens können sie sich bedeutend verkleinern, indem das Protoplasma stark abblasst und schwindet, und im Zellleibe immer grösser werdende helle Räume auftreten; an osmirten Präparaten manifestiren sich die letzteren zum grössten Theil als Fetttropfen, die an Grösse die normal vorhandenen um Vieles übertreffen; ein Theil derselben stellt aber doch einfache helle Vacuolen vor. Die Zellen können also fettig und hydropisch degeneriren (Fig. 23). Der Kern bietet am Anfange der Degeneration noch keine Besonderheiten; allmählich fängt er aber sich auch zu verkleinern an und zu schrumpfen, wobei das Chromatin ausgelaugt wird. Auf solche Weise bleibt von der Luteinzelle nur ein ganz kleiner, blasser, geschrumpfter Kern mit spärlichen, vacuolisirten Protoplasma-Resten übrig; er kann in solchem Zustande noch lange sichtbar bleiben, schliesslich verschwindet er aber zwischen den

Während der beschriebenen
arer Umgebung der degene-
grosse Mengen von meistens
egewebszellen an; alle diese
tt auf Kosten der Luteinzellen,
letzteren selbst liegend gefunden
r Menge, so dass sie den ganzen
n Kern nach aussen drängen und
sslich selbst der Degeneration ver-

ner Luteinzellen, die ebenfalls fettig
lasma dabei aber augenscheinlich zu-
rfährt. Nach der Extraction des Fettes
hrumpfte, in einem hellen, von Binde-
me schwimmende Zellkörper an Zenker-
k rosa gefärbt und regelmässig fein wabig
bei im Centrum desselben noch der ver-
er Attractionssphäre zu sehen ist. Der Kern
im vorhergehenden Falle und wird gewöhnlich
des Zellleibes gefunden; auch in diesem Falle
cyten oft in oder hart neben den Zellen.
wir es für die Stromazellen gesehen haben,
Luteinzellen in der verletzten Stelle, wenn auch
hydropisch entarten; sie blähen sich dabei stark
ib besteht aus einem immer dünner und blasser
tzwerke, und der geschrumpfte und blasse Kern
rum oder an der Peripherie desselben.
kann, wie es scheint, auch in den Luteinzellen bei
ation dieselbe körnige, sich mit Eosin an Zenker'schen
intensiv färbende Substanz auftreten, wie es für die
len geschildert worden ist. In sehr zahlreichen, dem
unmittelbar anliegenden Luteinzellen kann sich der ganze
in eine grobkörnige, rosafarbene, mit kleinen Fetttröpf-
ch auf's Dichteste erfüllte und daher vacuolisirte Masse
deln, wobei der Kern schrumpft, verchwommen und blass
Solche Zellen wirken nun auf die umherliegenden Leukocyten
viel stärker anziehend, als die oben beschriebenen de-
irenden Formen, in welche, wie ich erwähnt habe, oft auch

Leukocyten eindringen. In der Umgebung der körnigen Zellen häufen sich dichte Schwärme von verschiedenen Leukocyten, — einkernigen, mehrkernigen und eosinophilen, auch von bindegewebigen Wanderzellen an (Fig. 26); alle diese Zellen resorbiren das degenerirte Protoplasma sehr energisch, dringen in das Innere desselben ein und bilden schliesslich in dem früher von der Luteinzelle eingenommen gewesenen, von Bindegewebe begrenzten Raume einen dichten Haufen; mit der Zeit verfallen auch sie ihrerseits der Degeneration und Resorption.

Es kann aber in den Luteinzellen, ebenso, wie in den Stromazellen, die körnige, hier oft ein mehr netzförmiges (Fig. 27x) Aussehen annehmende Substanz auch in scharf begrenzten Bezirken des Zelleibes auftreten; es bilden sich dann im Centrum oder an der Oberfläche der Zelle kleine oder sehr grosse Vacuolen (Fig. 27), die mit grobkörnigen, oder verfilzten, rosafarbenen Massen erfüllt sind; es scheint, als ob bei der Bildung solcher Vacuolen die Fäden des protoplasmatischen Reticulums aufquellen und zusammensintern.

Ebenso, wie im Stroma des Eierstockes, habe ich ferner auch im gelben Körper in einigen Präparaten von 5—6-tägiger Dauer in der verletzten Stelle im Granulationsgewebe dichte, glänzende, homogene Massen gefunden, die ich für Ueberbleibsel des beschriebenen körnigen, degenerirenden Protoplasma, halten muss: sie sind oft wie mit Stacheln bedeckt (Fig. 28x), haben ein krystallinisches Aussehen, erscheinen von hypertrophischen, protoplasmareichen, fetthaltigen, sich ziemlich oft mitotisch theilenden Granulationszellen umgeben, und werden von den letzteren resorbirt, — in Fällen von längerer Dauer habe ich wenigstens die beschriebenen Massen nicht mehr finden können.

Die auf diese oder jene Weise zu Grunde gehenden Luteinzellen und ihre Degenerations-Producte werden schliesslich mitsammt den ebenfalls degenerirten Leukocyten und histiogenen Wanderzellen resorbirt. Es treten dann auch die Entzündungs-Erscheinungen im Stroma des gelben Körpers zurück, und am 10. Tage finde ich die verletzte Stelle im Corpus luteum von spärlichem, lockerem, mit noch ziemlich zahlreichen Leukocyten infiltrirtem Narbengewebe eingenommen; im letzteren liegen kleine, stark geschrumpfte, blasskernige Luteinzellen, welche nach

aussen allmählich in normale Luteinzellen übergehen. Dieser Zustand erfährt vermuthlich weiterhin keine erheblichen Veränderungen mehr.

Ausser degenerativen Veränderungen können die Luteinzellen aber auf die Verletzung auch in progressivem Sinne reagiren. Zunächst werden während der ersten 3 Tage dicht am Rande der Wunde zwischen den degenerirenden Luteinzellen sehr oft stark hypertrophische Exemplare derselben gefunden. Der Zellleib solcher Zellen nimmt oft ganz unregelmässige Formen an, das Protoplasma ist, besonders in der äusseren Schicht, oft aufgelockert und durchsichtig; der Kern ist chromatinreich und sein Durchmesser ist manchmal zweimal so gross, wie in normalen Zellen. Als eine weitere Aeusserung der Reiz-Erscheinungen kann ferner die übrigens nur sehr selten zu findende directe Fragmentirung der Kerne der Luteinzellen angesehen werden.

Schliesslich erweisen sich aber die Luteinzellen in der Umgebung der verletzten Stelle auch als der mitotischen Kerntheilung fähig. Mitosen sind in Luteinzellen von verschiedenen Autoren nur sehr selten beobachtet worden; wie gesagt, bildet sich das Corpus luteum nach Sobotta aus der Granulosa fast ausschliesslich durch Hypertrophie der Zellen derselben; nur im Stadium von 52 Stunden post coitum hat Sobotta auch in den sich zu Luteinzellen verwandelnden Epithelzellen (beim Kaninchen) hin und wieder Mitosen gefunden, immerhin äusserst spärliche. Ausserdem erwähnt noch Rabl (l. c.), dass er in den Luteinzellen eines jungen gelben Körpers beim Menschen Mitosen hat finden können.

Die Mitosen der Luteinzellen in der Umgebung der verletzten Stelle sind kein ganz constanter Befund; von den 11 Fällen von 1-, 2- bis 3-tägiger Dauer mit verletzten gelben Körpern von verschiedenem Alter, über welche ich verfüge, waren in zweien, trotz sorgfältiger Untersuchung, keine Luteinzellen-Mitosen zu finden: in den übrigen 9 Fällen waren sie vorhanden, aber auch in sehr wechselnder Anzahl. In 3 Fällen ist von sehr vielen Schnitten nur in je einem von jedem Falle eine sich theilende Luteinzelle gefunden worden; in den übrigen Fällen waren die Mitosen aber sehr zahlreich, sodass man in jedem Schnitte neben der verletzten Stelle im Corpus luteum 1 bis 4 Mitosen finden

konnte; die Kerntheilungs-Figuren scheinen überhaupt gruppenweise vorzukommen, und daher ist es möglich, dass auch in den Fällen mit negativem Erfolg die Mitosen in den Luteinzellen nur zufällig vermisst wurden. Es ist selbstverständlich, dass die Mitosen nur in den verletzten gelben Körpern vorkamen; auch in diesen waren sie aber nur auf die nächste Umgebung der Wunde beschränkt, und lagen hier zwischen den verschiedenen Formen der degenerirenden Luteinzellen.

Bei einem von meinen Meerschweinchen, bei welchem ein frisches Corpus luteum verletzt worden war, wurden in den Luteinzellen des letzteren bei der nach 2 Tage vorgenommenen Untersuchung ebenfalls Mitosen gefunden.

Es sind alle Stadien der Karyokinese in den Luteinzellen vorhanden, vom dichten und lockeren Spirem bis zu der Reconstruction der Tochterkerne und der Durchschnürung des Zellleibes (Figg. 29—32). Die achromatische Spindel ist stets sehr deutlich und sehr gross, besonders im Verhältniss zu den kleinen Chromosomen; in vielen Zellen gelingt es, die Entstehung der Spindel zu beobachten (Fig. 29). Die Chromosomen sind manchmal kurze, gegliederte, gekrümmte Stäbchen (Fig. 30); in vielen Zellen stellen sie aber merkwürdiger Weise doppelte, Diplokokken- oder Diplobacillen-ähnliche Gebilde vor (Fig. 29). Eine jede Hälfte einer solchen Doppelbildung kann ihrerseits aus 2 Körperchen bestehen und auf solche Weise entsteht ein Bild, welches sehr an die sog. Vierergruppen erinnert, wie sie von zahlreichen Forschern (Häcker 9 u. A.) bei Zelltheilungen im Cyclus der generativen Zellen beschrieben und studirt worden sind.

Die Mitosen der Luteinzellen haben aber nicht immer den Charakter eines normal verlaufenden Zelltheilungs-Vorganges; sie können auf beliebiger Phase stehen bleiben und zerfallen. Besonders oft trifft man Zellen, die von der Degeneration schon in dem auf der Fig. 30 abgebildeten Stadium betroffen werden: im Centrum der Zelle findet man dann einen verdichteten Protoplasma-Hof von bedeutendem Umfange, während die Peripherie des Zellleibes ganz hell und durchsichtig ist; von der Peripherie der centralen Masse strahlen in radiärer Richtung nach allen Seiten protoplasmatische Fäden aus. Die Chromosomen stellen hier ganz kleine

Chromatinbrocken von unregelmässigem Aussehen oder kleine Doppel- oder Vierergruppen vor und liegen an der Peripherie der centralen Protoplasma-Masse zerstreut, wobei sie oft ebenfalls die Neigung offenbaren, eine radiäre Stellung anzunehmen. Sodann begegnet man ziemlich oft Zellen, die im letzten Stadium der Theilung degenerirt sind: in den sich eben zerschnürenden Tochterzellen sieht das Protoplasma aufgelockert aus und zerfällt körnig; die Kerne sehen aber geschrumpft und pyknotisch aus. In vereinzelten Fällen kann man ferner mitotische Figuren auch in schon bedeutend degenerirten, atrophischen und verkleinerten Luteinzellen finden; sie sehen unentwickelt aus, besitzen eine kleine Spindel und spärliche, gewöhnlich zu einer unförmlichen Masse verbackene Chromosomen.

Obwohl die Luteinzellen auf Verletzung des gelben Körpers also thatsächlich durch mitotische Kern- und selbst Zelltheilungen reagiren können, stellt dieser Vorgang — selbst zugegeben, dass einige von den neuen Zellen der Degeneration vorläufig entgehen — doch keine echte Regeneration vor: schon nach 4 Tagen können fast gar keine Theilungen mehr gefunden werden, die Zahl der Zellen wird dabei nicht merklich vergrössert und der Verlust des gelben Körpers an Luteinzellen nicht gedeckt.

## Literatur.


1. Arendt. Vortrag in der gynäkologischen Section der Naturforscher-Versammlung in Düsseldorf. Cit. nach Ribbert (21).
2. v. Beneden. Contribution à la connaissance de l'ovaire des mammifères. Archives de biologie. T. 1, 1880.
3. Branca. Recherches sur la cicatrisation épithéliale (épithéliums pavimenteux statifiés). Journal de l'anatomie et de la physiologie normale et pathologique etc. T. 35, 1899.
4. Clark. Ursprung, Wachsthum und Ende des Corpus luteum etc. Arch. f. Anat. u. Phys., anat. Abth., 1898.
5. Doering. Beitrag zur Streitfrage über die Bildung des Corpus luteum. Anatomischer Anzeiger, Bd. 16, 1899.
6. Flemming. Ueb. die Bildung von Richtungsfiguren etc. Arch. f. Anat. u. Physiol., anat. Abth., 1885.
7. Fraisse. Die Regeneration v. Geweben u. Organen b. d. Wirbelthieren etc. Kassel u. Berlin, 1885.

8. Grigorjew. Zur Frage der Transplantation der Eierstöcke. Inaug.-Diss. St. Petersburg, 1897 (russisch). Ref.: Centralbl. für Gynäkologie, 1897, No. 22.

9. Häcker. Ueber generative und embryonale Mitosen etc. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 43.

10. Harz. Beiträge zur Histologie des Ovariums der Säugethiere. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 22.

11. Knauer. Zur Ovarien-Transplantation. Centralbl. f. Gynäkologie. 1896.

12. Levi. Ueber die spontanen und unter dem Einflusse eines Entzündung erregenden Agens im Amphibien-Ei stattfindenden Veränderungen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 55.

13. Lothrop. Ueber Regenerations-Vorgänge im Eierstocke. Inaug.-Dissert. Luzern, 1890.

14. Maximow. Die histologischen Vorgänge bei der Heilung von Hodenverletzungen etc. Zieglers Beiträge, Bd. 26.

15. Pasewaldt. Experimentelle und histologische Untersuchungen über die compensatorische Hypertrophie der Ovarien. Inaug.-Dissert. Bonn, 1888.

16. Pfister. Veränderungen d. Froscheies und Eierstockes unt. d. Einfl. eines Entzündung erreg. Agens. Arch. für mikrosk. Anat. Bd. 52.

17. Rabl. Beitrag zur Histologie des Eierstockes etc. Anatomische Hefte Bd. 11.

18. Ranvier. Recherches expérimentales sur le mécanisme de la cicatrisation des plaies de la cornée. Archives d'anatomie microscopique, T. 2, 1898.

19. Ribbert. Ueber die compensator. Hypertrophie der Geschlechtsdrüsen. Dieses Archiv, Bd. 120, 1890.

20. Derselbe. Ueber Veränderungen transplantirter Gewebe. Arch. f. Entwicklungs-Mechanik, Bd. 6, 1898.

21. Derselbe. Ueber Transplantation von Ovarium, Hoden und Mamma. Ach. f. Entwicklungs-Mechanik, Bd. 7, 1898.

22. Schottländer. Ueber den Graaf'schen Follikel, seine Entstehung beim Menschen und seine Schicksale bei Mensch und Säugethieren. Arch. f. mikrosk. Anat., Bd. 41.

23. Sobotta. Uebér die Bildung des Corpus luteum bei der Maus. Arch. f. mikrosk. Anatom., Bd. 47, 1896.

24. Derselbe. Ueber die Bildung des Corpus luteum beim Kaninchen etc. Anatomische Hefte, Bd. 8, 1897.

25. Sselesnew. Zur normalen und pathologischen Histologie des Eierstockes. Inaug.-Dissert. St. Petersburg, 1891 (russisch).

26. Waldeyer. Eierstock und Ei. Leipzig, 1870.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel III.

Sämmtliche Figuren, ausser 16 und 17, wurden unter Benutzung des Zeiss'schen Achromaten $\frac{1}{12}$, n. Ap. 1,30 entworfen, die Fig. 1 mit Ocular 4, die übrigen mit Ocular 5. Fig. 16 und 17 wurden mit dem Trockensystem B und Ocular 4 verfertigt.

### Für alle Figuren gültige Bezeichnungen.

Alb — Bindegewebe der Albuginea und das aus demselben entstandene Granulationsgewebe; Bk — rothe Blutkörperchen; Fep — Follikel-Epithel; Kep — Keim-Epithel; kz — kleinzellige Schicht der Theca interna; Lkc — einkerniger Leukocyt; Lkc' — polymorphkerniger Leukocyt; Lkc'' — eosinophiler Leukocyt; Te — Theca externa; Ti — grosszellige Schicht der Theca interna; x — Zerfallsproduct des Protoplasmas der Stromazellen und Luteinzellen, welches in Form von körnigen oder homogenen Massen auftritt.

Alle Figuren beziehen sich auf erwachsene Kaninchen, ausser der Fig. 1, die einem erwachsenen, aber jungen Meerschweinchen, und den Figg. 14 und 15, die einem jungen, noch nicht geschlechtsreifen Kaninchen angehören.

Fig. 1. Das Keim-Epithel an der Peripherie der Verletzung 2 Tage nach der Operation; die Lage der verletzten Stelle entspricht der linken Seite der Figur: die Keim-Epithelzellen platten sich ab, werden vorgeschoben und vermehren sich; t Zwischenräume zwischen den Epithelzellen. Zenker, Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 2. Hypertrophische, mitotisch sich theilende und vorwärts kriechende Keim-Epithelzellen in der Umgebuug der Verletzung 2 Tage nach der Operation. Bearbeitung wie vorher.

Fig. 3. Normale Stromazelle mit Centrosomen. Sublimat, Eisen-Hämatoxylin.

Figg. 4 und 5. Stromazellen in der Umgebung der verletzten Stelle, 2 Tage nach der Operation, mit einkernigen, grobkörnigen und tief rosa gefärbten Leukocyten im Zellleibe. Zenker, Hämatoxylin-Eosin. Ausführliche Erklärung im Text.

Fig. 6. Dasselbe Präparat; Stromazelle mit einer körnige, rosafarbene Massen enthaltenden Vacuole im Zellleibe.

Fig. 7. Dasselbe Präparat. Zu einer grobkörnigen Masse zerfallene, von Leukocyten umringte und resorbirte Stromazelle.

Fig. 8. Stromazelle aus der Umgebung der verletzten Stelle, 3 Tage nach der Operation; die grosse Vacuole im Zellleibe enthält verdichtete grobkörnige Massen und einen Leukocyten. Bearbeitung wie vorher.

Figg. 9 und 10. Weitere, im Texte beschriebene Veränderungen der körnigen Zerfallsproducte der Stromazellen; 5 Tage nach der Operation; die körnigen Massen erscheinen verdichtet und bilden glänzende, compacte, oft wie Drusen (Fig. 9) aussehende Klumpen,

welche von wenig (Fig. 9) oder bedeutend (Fig. 10) veränderten Stromazellen umringt sind. Bearbeitung wie vorher.

Fig. 11. Atrophische (zum Theil fettig entartete) Stromazelle; 2 Tage nach der Operation; Sph geschrumpfte Sphäre; Bearbeitung wie vorher.

Fig. 12. Hypertrophische, mit Fett erfüllte, zu Riesenzellen zusammentretende und nekrotische Zellreste und Fibrin (n) resorbirende Stromazellen; 20 Tage nach der Operation. Podwyssotzky. Saffranin-Lichtgrün.

Fig. 13. Mitotisch sich theilende Stromazelle in der Umgebung der verletzten Stelle, 2 Tage nach der Operation; Zenker, Hämotoxylin-Eosin.

Fig. 14. Primärfollikel mit nekrotischer, einen homogenen Kernrest (K einschliessender Eizelle (m) und vergrösserten, in den Dotter eindringenden Follikel-Epithelzellen (Fep.). 24 Stunden nach der Operation; Bearbeitung wie vorher.

Fig. 15. Derselbe Process in einem weiteren Stadium; 2 Tage nach der Operation; von der todten Eizelle sind nur in den Zellleibern der Follikel-Epithelzellen liegende, homogene Schollen (m) übrig geblieben. Gz Granulationszellen. Bearbeitung, wie vorher.

Fig. 16. Verletzter reifer Follikel, 3 Tage nach der Operation; ausführliche Beschreibung im Text. Rechts die Oberfläche des Eierstockes. Zwischen den Massen des Follikel-Epithels liegen zerstreut Haufen von rothen Blutkörperchen (BK) und chromatolytisch degenerirende Epithelzellen (s). Bei y-Hypertrophie der letzteren, bei y'-Eindringen von Capillaren zwischen die hypertrophischen Epithelzellen. Bearbeitung wie vorher.

Fig. 17. Verletzter reifer Follikel, 27 Tage nach der Operation. Pgz in dem den Defect der Follikelwand verschliessenden Narbengewebe (Ng) liegende Pigmentzellen. Cl = frisches Corpus luteum. Rechts die Oberfläche des Eierstockes. Podwyssotzky, Saffranin-Lichtgrün.

Fig. 18. Mitotisch sich theilende, nekrotische Zellreste enthaltende, im Liquor eines verletzten Follikels schwimmende Wanderzelle, 2 Tage nach der Operation; Bearbeitung wie vorher.

Fig. 19. Chromatolytische Zellreste im Protoplasma enthaltende Follikel-Epithelzelle aus dem auf Fig. 16 abgebildeten verletzten Follikel.

Fig. 20. Zum Theil fast normale, nur leicht hypertrophische (Fep), zum Theil stark hypertrophische (Fep') Follikel-Epithelzellen aus einem verletzten reifen Follikel, 2 Tage nach der Operation; im Zellleibe der stark vergrösserten Zelle liegen chromatolytische Zellreste. Podwyssotzky, Saffranin-Lichtgrün.

Fig. 21a. Hypertrophische Follikel-Epithelzellen aus der Stelle y' des auf der Fig. 16 abgebildeten Follikels; Ed mitotisch sich theilende

Endothelzelle einer zwischen die hypertrophischen Follikel-Epithelzellen hineinwachsenden Capillare.

Fig. 21 b. 2 normale Follikel-Epithelzellen aus demselben Follikel.

Fig. 22. Normale Luteinzelle aus einem 10 Tage alten Corpus luteum mit Centrosomen. Sublimat, Eisen-Hämatoxylin.

Fig. 23. Atrophische (zum Theil fettig entartete) Luteinzelle in der Umgebung der verletzten Stelle im gelben Körper, 2 Tage nach der Operation; Zenker, Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 24. Dasselbe Präparat. Atrophische, fettig entartete Luteinzelle mit wabiger Structur des Zellleibes, geschrumpfter Sphäre (Sph) und eingewandertem, ebenfalls entartetem Leukocyt (Lkc).

Fig. 25. Fettig entartete Luteinzelle in der Umgebung der verletzten Stelle mit einem Leukocyt im Innern; im letzteren befanden sich ebenfalls Fetttröpfchen, sie sind aber in Folge von lange dauernder Einwirkung des Xylol-Balsams extrahirt worden. 3 Tage nach der Operation. Podwyssotzky, Saffranin-Lichtgrün.

Fig. 26. Resorption einer körnig degenerirten Luteinzelle (x) mit homogenem Kernrest (K) durch verschiedene Leukocyten. 2 Tage nach der Operation. Zenker, Hämatoxylin-Eosin.

Fig. 27. Luteinzelle mit einer grossen Vacuole, in welcher fädig-körnige Massen (x) liegen. Dasselbe Präparat.

Fig. 28. Aus der Umgebung der verletzten Stelle in einem gelben Körper 6 Tage nach der Operation; von grossen, zum Theil fetthaltigen Granulationszellen umhüllte homogene, verdichtete, krystallinisch gebaute Zerfallsproducte (x) der Luteinzellen. Podwyssotzky, Saffranin-Lichtgrün.

Figg. 29—32. Verschiedene Stadien der Karyokinese in Luteinzellen an der Pheripherie der verletzten Stelle eines gelben Körpers, 2 Tage nach der Operation; Zenker, Hämatoxylin-Eosin.

# VIII.

# Ueber die Ochronose und die durch Formol verursachte pseudo-ochronotische Färbung der Knorpel.

Von

Dr. Heile,

Assistenten am Pathologischen Institut in Göttingen.

(Hierzu Tafel IV.)

Im Jahre 1866 beschrieb R. Virchow[1]) als „Ochronose der Knorpel und knorpelähnlichen Theile" Pigment-Ablagerungen, welche makroskopisch braun bis tintenschwarz, mikroskopisch rein braun aussahen. Bei der Section eines sehr decrepiden 67-jährigen Invaliden fand Virchow zufällig sämmtliche bleibende Knorpel braungelb bis tiefschwarz gefärbt, die Rippenknorpel theilweise so schwarz, als wären sie in Tinte getaucht worden. Die Gelenkknorpel hatten mehr rauchgraues Aussehen; die Faserknorpel (Zwischenwirbelscheiben, Symphyse) waren durchweg gelbbraun gefärbt, ebenso die arteriosklerotischen Verdickungen der Aorten-Intima, die Sehnenansätze an den Gelenken. Die Verfärbungen waren überall um so gesättigter, je näher sie den blutzuführenden Gefässen waren (Rippenknorpel an der Knochenknorpelgrenze, Aorten-Intima an der Grenze der Media). — Sämmtliche Organen waren stark regressiv verändert dort, wo sie pigmenthaltig waren; so zeigten die Knorpel ausgedehnte Auffaserung mit Ossification und Verkalkung; an den gefärbten Gelenken fanden sich ausgesprochen deformirende, arthritische Veränderungen mit Osteophyt-Bildung und bis auf die Knochen reichenden Substanzverlusten. — Mikroskopisch unterscheidet Virchow den homogen braun gefärbten, diffus in der Knorpelgrundsubstanz vertheilten und den mehr gelbbraunen, körnigen Farbstoff im Innern der Knorpelzellen, und er glaubt, dass das Ganze ein nur durch die Intensität der Färbung ausgezeichnetes Bei-

[1]) Dieses Archiv Bd. 37, S. 212.

spiel der häufigen normalen Alters-Pigmentirung ist, und zwar nimmt Virchow eine Imbibition des pathologisch veränderten Gewebes vom Blute aus an, insbesondere eine eigene Beziehung der befallenen Gewebe zu dem in den Gefässen kreisenden Hämatin.

Im Jahre 1891 beschrieb dann Boström[1]) mit sehr genauen mikroskopischen und chemischen Befunden eine ganz ähnliche Pigmentirung bei einem viel jüngeren Individuum, einer 44-jährigen Frau. Die Pigmentirung war in diesem Fall vielleicht noch intensiver, aber dieselben Organe, wie bei dem von Virchow beschriebenen Fall waren pigmentirt, und zwar, im ausgesprochensten Maasse die hyalinen Knorpel, dann stufenweise abtönend die Gelenk- und Faserknorpel, die Sehnen und die Aorten-Intima. Das Pigment war in dem hyalinen Knorpel im Wesentlichen gelöst, von brauner Farbe und an die stark aufgefaserte Grundsubstanz gebunden; körniges, gelbbraunes Pigment sah auch Boström nur an atrophischen, jedenfalls immer in ihrer Ernährung gestörten Knorpelzellen. Das Pigment des Faserknorpels, der Sehnen und der Aorten-Intima fand Boström durchweg körnig, aber keineswegs überwiegend sich an die zelligen Elemente anschliessend, sondern auch hier im Wesentlichen an eine pathologische Faserung (Endaortitis productiva u. s. w.) gebunden. Boström erklärt die Pigmentirung ebenfalls als eine Imbibition vom Blute aus, aber nicht als gewöhnliche Alters-Veränderung, wie Virchow, sondern er glaubt, dass es sich in seinem Fall um eine abnorme Anhäufung von Blutpigment in der Circulation infolge einer häufig incarcerirten inneren Hernie handele. Dieses Pigment bleibt bei der durch die starke regressive Veränderung bedingten Störung (Verlangsamung) der Saftströmung in den pathologisch veränderten Geweben mechanisch hängen, wobei der schon normal besonders langsame Saft-Austausch im Knorpel diesen jetzt bei der Pigment-Ablagerung besonders bevorzugen muss. Boström glaubt, dass auch für den Virchow'schen Fall diese Erklärung der Pigmentirung sich sehr wohl geben lasse, indem er meint, dass der zerfallene Blutfarbstoff hier von den infolge einer Aorten-Aneurysma bedingten Circulations-Störungen herrühre. Durch die chemische

[1]) Boström „Ueber die Ochronose der Knorpel: Virchow-Festschrift Bd. II.

Untersuchung des Pigmentes kommt Boström zu dem Resultat, dass es sich höchstwahrscheinlich um Melanin oder ein melaninähnliches Pigment handelt.

Im Jahre 1892 berichtete dann Hansemann[1]) in der Medicinischen Gesellschaft zu Berlin über einen ähnlichen Fall vonOchronose bei einem 41-jähr. Landwirth. Hier bestand seit 18 Jahren eine starke Melanurie; bei der Section war aber nirgends irgend welcher Bluterguss nachzuweisen. Die Pigmentirung der Knorpel und des Bindegewebes war eine ähnliche, vielleicht nicht so intensive wie bei dem Boström'schen Fall. Besonders bemerkenswerth erscheint mir, dass Hansemann Gelenk- und Trachealknorpel ausgesprochen pigmentirt, aber vollkommen frei von regressiven Veränderungen fand, dass Hansemann mithin Pigment auch in anscheinend gesundem Gewebe traf. Hansemann spritzte den ihm im Urin gelöst vorliegenden Farbstoff Hunden ein, und er konnte in den entsprechenden Lymphknoten immer körniges, braunes Pigment wieder nachweisen. Hansemann kommt zu der Vermuthung: der Farbstoff wird wahrscheinlich in gelöster Form im Körper producirt, von einigen Geweben mit geringem Stoffwechsel in gelöster Form aufgesogen und festgehalten, an anderen Stellen durch die Zellen in körnigen Farbstoff umgesetzt. Der Farbstoff geht unverändert in den Urin über. Die von Salkowsky ausgeführte chemische Untersuchung des Farbstoffes ergiebt nur negative Eigenschaften, weshalb er den Zusammenhang des Farbstoffes mit den Melaninen nicht für erwiesen hält.

Ausser diesen drei Fällen finde ich in der Literatur keine Mittheilungen über Ochronose. Ich bin in der Lage, zwei weitere Fälle zu veröffentlichen, deren Untersuchungs-Ergebniss mir für die Klärung des Zusammenhangs der ochronotischen Färbung geeignet erscheint, zumal dann im Ganzen 5 Fälle vorliegen, wodurch es vielleicht möglich wird, den richtigen Zusammenhang dieser Pigmentirung zu finden.

Die nähere Bearbeitung sowohl der Ochronose-Fälle wie der Formol-Einwirkung auf Knorpel und verwandte Organe habe ich auf Veranlassung meines hochverehrten Chefs und Lehrers, des

[1]) Berliner klinische Wochenschrift 1892. Seite 660.

Geheimrath Orth, unternommen, wofür ich ihm auch hier herzlichst danken möchte.

Der erste Fall kam im hiesigen Pathologischen Institut zur Section. Es handelt sich um eine 36-jährige Landwirthsfrau, die, wegen geplatzter Tubargravidität operirt, infolge acuter eitrig-fibrinöser Peritonitis zur Section kam. Sämmtliche Rippenknorpel sind äusserlich fast gleichmässig grau-schwärzlich gefärbt; ihr ebenholzartiger Durchchnitt sieht vielfach wie in Tinte getaucht aus. Unterbrochen wird diese schwarze Farbe nur von meistens central gelegenen, gelbbraun gefärbten Inseln, die sich besonders schwer schneiden lassen. Auch die gleichmässig schwarzen Knorpel-Partien sind sehr hart und zeigen an den Durchschnitten vielfach deutliche Riffelung. Die Intensität der schwarzen Färbung ist am grössten an den vertebralen und sternalen Insertionsstellen. Sämmtliche Zwischenwirbelscheiben sind ebenfalls grau-schwärzlich gefärbt, und zwar auf dem Durchschnitt immer die dem Knochen am nächsten liegenden Theile am dunkelsten. Die Kehlkopf- und Trachealknorpel sind ganz ungleich gefärbt; nur ihr central gelegenen Theile sind makroskopisch gefärbt und deutlich braun, während die der Schleimhaut zunächst liegenden peripheren Abschnitte ganz farblos erscheinen, sich aber ausserordentlich schlecht, wie verkalktes Gewebe, schneiden lassen. Die Knorpelflächen des rechten Knie- und rechten Schultergelenkes scheinen in grösster Ausdehnung wie in einen rauchgrauen Schleier gehüllt, der die am Schultergelenk sich inserirenden Sehnen ebenfalls mit einschliesst. Auf sagittalen Durchschnitten durch die Gelenkköpfe wird die Intensität der Färbung um so grösser, je näher man dem Knochenmark kommt. Die Gelenkflüssigkeit ist klar, die Gelenkflächen zeigen nirgends Atrophien, sondern der Glanz der bedeckenden Knorpelschicht ist unverändert. — Besonders ausgesprochen grauschwarz gefärbt, je näher der Kniescheibe um so stärker, erscheint das Ligamentum-patellare, dessen makroskopisches Aussehen aber sonst in keiner Weise verändert erscheint. Die Patella kehrt eine rauchgraue, aber unverändert glänzende Knorpelfläche dem Kniegelenk zu; auf einem Durchschnitt durch die Patella ist die Färbung an der inneren, dem spongiösen Knochen zugekehrten Knorpelseite deutlich gesteigert. — An der Innenseite der aufsteigenden Aorta,

und besonders oberhalb ihrer Abgangsstelle vom Herzen, sieht man zahlreiche, theils mehr umgrenzte, grösstentheils zusammenfliessende grau-schwärzlich gefärbte Stellen, denen entsprechend die Intima aber nirgends makroskopisch regressiv verändert erscheint; insbesondere fehlt auf dem Durchschnitt auch jegliche Verdickung. — Im Douglas-Raum findet sich ein klein kindskopfgrosser abgekapselter Bluterguss, dessen Wandung gegen den dunkelroth gefärbten mehr dickflüssigen Inhalt zwar abzugrenzen aber ausserordentlich leicht zerreisslich ist. Der Bluterguss reicht nach vorn oberhalb der Harnblase bis fast an die vordere Bauchwand; nach oben und vorn grenzen an den Erguss Darmschlingen, die mit der Blutkapsel nur verhältnissmässig lose verklebt sind. Die benachbarten Lymphknoten, insbesondere die mesenterialen und inguinalen, zeigen makroskopisch eine geringe Schwellung, aber keinerlei abnorme Pigmentirung. Die retrosternalen Lymphknoten dagegen sind auffallend stark vergrössert, und haben eine intensiv gelbbraun, zum Theil goldgelb gesprenkelte dunkelrothe Durchschnittsfläche.

Bei der weiteren Section der Bauchhöhle finden sich zahlreiche eitrig-fibrinöse Auflagerungen und feinste Gefäss-Injectionen der Darmserosa. Die Nierenrinde ist beiderseits verbreitert, deutlich gelb gefleckt. Die Leber ist stark braun gefärbt, die Gallenblase gefüllt mit einer Anzahl maulbeerförmiger Cholestearin-Pigmentsteine; eine icterische Färbung fehlte der Leber. Der Darm-Inhalt ist überall gallig gefärbt, die Darm-Wandung ohne Besonderheiten, insbesondere makroskopisch ohne jede Pigmentirung. In der Magenschleimhaut finden sich vereinzelte, ganz oberflächliche Schleimhaut-Blutungen (die Frau hatte in der letzten Zeit vor dem Tode öfter gebrochen). — Die Milz ist stark vergrössert, ihre Structur auf dem Durchschnitt nicht mehr zu erkennen; die Pulpa ist mit dem Messer leicht abzustreifen. — Bei der Section des Herzens findet sich eine ausgesprochene Verdickung der Mitralklappe mit beginnender Stenosirung des Ostium; an der Schliessungslinie der Aortenklappen sieht man warzenförmige Auflagerungen, die sich nicht abstreifen lassen; eine Verdickung ist an den Aortenklappen-Flächen nicht nachzuweisen. Der linke Ventrikel ist abnorm weit, seine Wand aber von normaler Dicke. Das Endocard des linken Ventrikels

ist fleckenweise verdickt. Es fehlen am ganzen Herzen, auch an den pathologisch veränderten Partien, abnorme Pigmentirungen. Das Pankreas ist unverändert. Die Section der übrigen, noch nicht beschriebenen Organe ergiebt normale Verhältnisse.

Den zweiten Fall verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Dr. Beneke in Braunschweig, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte.

Es handelt sich um eine 52-jährige Frau mit altem Ulcus cruris, das im Laufe vieler Jahre zu häufigen Blutungen geführt hatte. Auch hier fand sich dieselbe gelbbraune bis tiefschwarze Pigmentirung des hyalinen Rippen- und Kehlkopfknorpels, des Faserknorpels (Zwischenwirbelscheibe), so wie ich sie beim 1. Fall beschrieben habe. Die Knorpel waren hier auf dem Durchschnitt eben so hart, brüchig und theilweise aufgefasert. Die schlechte Schneidbarkeit war wiederum besonders auffällig an den centralen Partien der Rippen und an den peripherischen Abschnitten der Trachealknorpel; diese helleren Partien erscheinen makroskopisch zum Theil frei von Pigment oder doch nur leicht gelbbraun gefärbt. Uebereinstimmend mit dem 1. Fall sind auch hier die Knie- und Schultergelenks-Knorpel wie in einen leicht grauen Schleier gehüllt; es fehlen aber auch hier an den Gelenken jegliche regressive Veränderungen. Die Intensität der Pigmentirung an den beschriebenen Organen steigt um so mehr, je näher den blutzuführenden Theilen sie sich findet. Die weitere Section ergiebt eine noch stärkere Verdickung und Retraction der Mitralklappe mit Stenosirung des Lumen, als wir bei unserem 1. Fall sahen. Im Gegensatz zum 1. Fall wird aber hier makroskopisch keine Pigmentirung an der Aorten-Intima und den Lymphdrüsen gefunden, aber wohl finden sich auch hier sowohl eine deutlich vergrösserte, weiche Milz, wie auffallend rothes Knochenmark. Die Farbe der Leber ist etwas braun, aber nicht icterisch; die Gallenblase enthält ebenfalls zahlreiche maulbeerförmige Gallensteine.

Mikroskopisch habe ich vom 1. Fall sämmtliche Organe genau untersucht; vom 2. Fall standen mir leider nur die Knorpel zur Verfügung, deren Untersuchungs-Resultat durchaus mit dem

Ergebniss der Untersuchung des 1. Falles übereinstimmt. Ich werde somit das mikroskopische Untersuchungs-Ergebniss beider Fälle zugleich beschreiben, um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden.

Die mikroskopische Untersuchung der äusserlich am stärksten gefärbten Rippenknorpel versprach von vorne herein am meisten Erfolg. Frisch sieht man neben normalem oder unwesentlich vermehrtem Fettreichthum der Knorpelzellen, in geeigneten Rasirmesser-Schnitten, neben überwiegend diffusem, braunem Pigment, deutlich amorphes, körniges, deutlich gelbbraun gefärbtes Pigment, das sich auf Zusatz von Salzsäure (oder von anderen Reagentien) nicht verändert, und zwar sowohl innerhalb einzelner Zellleiber, als noch zahlreicher diese umlagernd. Bei einzelnen dieser Zellgebilde hebt sich der Kern bei geeigneter Einstellung deutlich gegen das aussen anhängende Pigment ab.

Am gehärteten Präparat war der grösste Theil des Rippenknorpels, der makroskopisch rissig und hart, äusserlich die intensivste, vielfach tintenschwarze Färbung zeigte, mikroskopisch diffus gelbbraun gefärbt. Die rissige, theilweise aufgefaserte hyaline Grundsubstanz ist wie mit brauner Farbe überpinselt; die Knorpelzellen liegen nur vereinzelt und stark zusammengepresst zwischen der streifigen Grundsubstanz; theilweise heben sich die Zellen nur noch als braune Klumpen, an denen Einzelheiten, insbesondere Kerne, nicht zu unterscheiden sind, von der nicht so intensiv braun gefärbten Grundsubstanz ab. Besonders bemerkenswerth ist, dass an allen Stellen, auch den makroskopisch tintenschwarz gefärbten Stellen, das Pigment mikroskopisch gelbbraun bis schwarzbraun, aber nie rein schwarz gefärbt ist. — Schon bei der Section fielen in der Mitte der Rippenquerschnitte hellere, sehr schwer schneidbare Inseln auf, die immer Hohlräume, anscheinend Gefässquerschnitte, umschlossen.

In der That handelt es sich hier mikroskopisch um stark gewucherte Markräume, und die makroskopisch farblosen Inseln sind nicht diffus braun gefärbt, aber wohl mit zahlreichem, amorphem, körnigem, deutlich gelbbraun gefärbtem Pigment durchsetzt, dieselben Bilder, die wir schon bei der frischen Unter-

suchung sahen. Theilweise ist das körnige Pigment feiner brauner Staub, in dem die normal gefärbten, äusserlich unveränderten Zellkerne wie eingescheidet liegen, zum Theil sieht man es aber in Form von grossen unförmigen Klumpen, und dann ist vom Zellkern wenig oder nichts mehr zu erkennen. Je mehr aber die Kerne mit Pigment überladen sind, um so mehr Pigment findet sich ausserhalb der Zellen in der Knorpel-Grundsubstanz. Zuerst findet es sich dann als Pigmentwall um die Zellen; dort, wo normaler Weise die Kapsel ist, sehen wir jetzt einen runden, braunen mehr oder weniger breiten Streifen, der vielfach homogen braun erscheint, vielfach aber aussieht, als bestände er aus einer Menge unmittelbar aneinander liegender, radiär zur Knorpelzelle gestellter, brauner Streifchen (Fig. 1a). Erst jetzt, da wir an Stelle des Zellkernes klumpige Pigmenthaufen, an Stelle der glänzenden Knorpelkapseln braune, mehr oder weniger wohl geordnete Pigmente sehen, erst jetzt sieht man in der Knorpel-Grundsubstanz ebenfalls Pigment. Je weniger zahlreich dieses ist, um so weniger deutlich ist eine bestimmte Anordnung zu erkennen, aber in Fällen von hochgradiger Pigmentirung der Knorpelzellen sieht man neben den radiär gestellten Pigmentstreifen an Stelle der Zellkapsel auch in der Grundsubstanz deutliche Züge körnigen Pigmentes. Weiter von den Zellen entfernt erscheinen diese Körnerzüge mehr parallel, dagegen in der Nähe der Knorpelzellen nähern auch sie sich untereinander, so dass eine gewisse, gegen die Zellen zu convergirende Richtung dieser Pigmentzüge sehr wohl zu erkennen ist. Neben diesen mehr regelmässig verlaufenden Körnerzügen sieht man braun gefärbte Liniensysteme, die sich bald kreuzen, bald einander parallel verlaufen, und die bald die Knorpelzellen von allen Seiten einzufassen, bezw. zu umfassen scheinen, bald auch ohne Beziehung zu den Zellen nur in der Knorpel-Grundsubstanz zu finden sind (Fig. 1, b und c). Erst bei sehr starker Vergrösserung und auch dann oft nur sehr undeutlich, lassen sich auch diese braunen Linien in einzelne feinere Pigmentkörner auflösen. Neben diesen beschriebenen intercellulären Pigment-Anordnungen sah ich ganz vereinzelt auch scheinbar schwanzartige Ausläufer der Knorpelzellen selbst mit braunem Pigment beladen, so dass wir hier die verschiedenen, als Saftwege im Knorpel beschriebenen Erschei-

Knorpelscheibe sieht man nur diffuses braunes Pigment, eine pathologische Veränderung fehlt am Faserknorpel vollständig. Das Fortschreiten der Pigmentirung in diffus braun gefärbten Zacken sieht man ebenfalls sehr schön an dem in keiner Weise abnorm veränderten Knorpel des Knie- und Schultergelenkes. Hier sieht man ausserdem, dass verschiedene der dem Knorpel zunächst gelegenen Knochenkörperchen ebenfalls deutlich, wenn auch nicht in sehr hohem Grade, mit feinen, braunen Pigmentkörnchen beladen sind. — Schon bei der Section fiel die schlechte Schneidbarkeit der peripherischen Theile der Trachealknorpel auf, die, im Gegensatz zu den diffus braun gefärbten centralen Partien, vollkommen farblos schienen. Mikroskopisch sind die peripherisch gelegenen Knorpelzellen geradezu von einem Wall allerfeinster, glänzender Körnchen und Kügelchen umgeben, die auch die Knorpel-Grundsubstanz regellos durchsetzen. Die Unterscheidung gegen das früher beschriebene Pigment ist leicht: diese Körnchen sind absolut farblos, bei auffallendem Licht wenig glänzend, und verschwinden auf Salzsäure-Zusatz. Wir haben hier also ausgedehnte Kalk-Ablagerung vor uns, die selbst absolut frei von jeder Färbung ist, neben der aber auch jede Pigment-Ablagerung fehlt. Die centralen Theile der Trachealknorpel sind nicht verkalkt, und hier sehen wir dann wieder Knorpelzellen und Grundsubstanz wenig, aber deutlich diffus braun gefärbt, und an die Knorpelzellkerne stellenweise körniges braunes Pigment sich anschliessen. — An den mikroskopischen Schnitten der pigmentirten Aorten-Intima findet sich keinerlei progressive oder regressive Veränderung; aber die Intimazellen, und zwar gerade die der Media am nächsten liegenden, sind in üppigster Weise mit braunem Pigment beladen, das theilweise in grossen Klumpen die Zelle ganz vergräbt, theilweise aber, zu schönen braunen Spindeln angeordnet, den vollkommen normal aussehenden Zellkern einschliesst. Eine Ablagerung von diffusem braunem Pigment fehlt an der Aorta vollständig; das körnige Pigment ist nur auf die Bindegewebszellen der Intima beschränkt, an den Muskeln ist kein Pigment zu sehen. — Die Sehnen sind im Verhältniss zu den vorher beschriebenen Organen nur gering diffus braun gefärbt; körniges Pigment findet sich gar nicht. — Bei der Section füllte ein kindskopfgrosser, abgekapselter Blut-

erguss den Douglas-Raum aus. Bei der drei Tage vorher in Folge geplatzter Tubarschwangerschaft stattgefundenen Laparatomie waren die Adnexe exstirpirt worden. Mikroskopisch zeigt die leicht zerreissliche Wand des Hämatoms beginnende Organisation, zahlreiche grosse, gequollene Zellen neben vielen leukocytären Elementen. Das Innere des Blutergusses besteht aus schmutzig dunkelrothem, mehr dickflüssigem Blut; die innerste Schicht der Wandung zeigt ausgedehnten Kernzerfall, der äussere Theil, neben den genannten grosskernigen und gelapptkernigen Zellen, auch schon vereinzelte kleinste Capillaren. Die innere nekrotische Wandschicht enthält zahlreiche rhomboedrische Hämatoidin-Krystalle, während wir in dem lebenden Gewebe nur körniges, amorphes, meistens leuchtend gelbbraunes Pigment sehen. Dieses vollkommen dem Hämosiderin im Aussehen gleichende Pigment giebt zum grossen Theil deutliche Eisen-Reaction, zum kleinen Theil, und zwar mehr in den peripherischen Wandschichten, ist es vollständig indifferent. Das meiste Pigment ist in Zellen eingeschlossen, die, mächtig gequollen, auch vielfach mehrere Kerne haben, ein kleiner Theil des Pigmentes liegt frei im Gewebe. Bei dem in die Zellen eingeschlossenen Pigment nun war vielfach eine Beobachtung von hohem Interesse zu machen, die im Einklang steht mit dem, was ich bei den später zu beschreibenden Lymphdrüsen erhielt. Bei dem in die Zellen eingeschlossenen Pigment war vielfach nach Behandlung mit Ferrocyancalium und Salzsäure zu sehen: das körnige Pigment ist auch jetzt unverändert leuchtend gelb oder mehr bräunlich gefärbt, aber der das gelbe Pigment beherbergende Zellleib des Protoplasma ist deutlich diffus blau gefärbt, obwohl an den gleichen Schnitten, ohne angestellte Eisen-Reaction, diese Zellen auch nicht die leiseste Andeutung von diffuser Pigmentirung zeigten, vielmehr bis auf das eingeschlossene gelbe Pigment absolut farblos waren (Fig. 3). Die blaue Färbung stellte sich sofort nach Behandlung mit Forrocyancalium und Salzsäure an ganz frisch gemachten Schnitten ein, so dass eine Diffusion des Berlinerblau ausgeschlossen ist. M. B. Schmidt[1]) sah ganz

[1]) M. B. Schmidt: Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämosiderin. Dieses Archiv, Bd. 115, S. 437.

nieren, Speicheldrüsen, Pankreas und Schilddrüse ergiebt nichts Wesentliches; insbesondere ist weder in der Milz, noch in sämmtlichen Epithelien irgend etwas von Pigment nachzuweisen. Die Untersuchung von Herz und Darm ergiebt keine Pigmentirung der Musculatur.

Wenn ich jetzt nochmals kurz den mikroskopischen Befund zusammenfasse, so fand ich ebenso, wie die frühern Untersucher, eine starke Auffaserung des hyalinen Rippenknorpels mit Zugrundegehen der Knorpelzellen, und ich fand diese Partien mit braunem, diffusem Pigment besonders stark beladen. Ebenso fand ich, wie die früheren Untersucher, körniges Pigment, und zwar besonders viel in den Knorpelzellen, die in ihrer Ernährung gestört waren, oder deren Färbbarkeit vollständig geschwunden war.

Aber ich sah, im Gegensatz zu den früheren Untersuchern[1]), diffuses Pigment, schwache Braunfärbung in vollständig unveränderter Grundsubstanz der hyalinen Rippen-, Gelenk- und Trachealknorpel; ich fand körniges, amorphes, braungelbes Pigment in den Knorpelzellen selbst, deren Färbbarkeit und ganzes Aussehen keinen Schluss auf irgend welche regressiven Vorgänge zuliess; ich fand endlich dasselbe körnige, deutlich gelbbraun gefärbte Pigment, an die Aussenseite der veränderten und vollständig unveränderten Knorpelzellen sich anschliessend, grösstentheils reihenweise in der hyalinen Grundsubstanz angeordnet, so zwar, dass, je grösser die Pigment-Mengen wurden, um so stärker Zellen, wie Grundsubstanz in ihrem normalen Aussehen gestört waren. Aber ich fand nicht nur die Knorpelzellen pigmentirt, ich sah ebenfalls die Endothelzellen der Markgefässe, die Bindegewebszellen des Markes, des hyalinen Rippenknorpels, die Periostzellen der Rippen, die Bindegewebszellen der Leber, die Kupfer'schen Sternzellen mit demselben körnigen, braunen Pigment beladen, das ich auch in den Knorpelzellen sah. Die Intima der Aorta war in meinen Fällen absolut unverändert und doch fand ich in meinem ersten Falle ausgedehnte Ueberladung der Intimazellen mit demselben Pigment, in dem zum Theil die normal gefärbten

[1]) Nur Hansemann giebt kurz an, auch in den pathologisch nicht veränderten Tracheal- und Gelenkknorpeln deutliche Pigmentirung gesehen zu haben.

Kerne mit feinkörnigen Pigment-Mengen besprengt, zum Theil aber die Zellkerne durch grobkörnige Pigmentmassen ganz verdeckt waren, und gerade dann fand sich dasselbe braune Pigment auch besonders deutlich aussen an beiden Kernpolen in Spindelform angeordnet. (Die makroskopisch unverändert scheinende Aorta des zweiten Falles stand mir zur mikroskopischen Untersuchung leider nicht zur Verfügung). In den Sehnen fand ich nicht sehr ausgedehnte, aber deutliche diffus braune Pigmentirung. — Schliesslich fand ich, ähnlich wie Boström, in den mediastinalen, so in den retrosternalen Lymphdrüsen zahlreiches, grossentheils in Zellen eingeschlossenes, theilweise freies, mehr gelbbraunes Pigment, das durchaus keine Eisen-Reaction gab. — Ich sah sowohl in den pigmenthaltigen Zellen der Kapsel des retro-uterinen Blutergusses, wie in dem ohne besondere Färbung nicht sichtbaren, leimgebenden Fasernetz der stark pigmentirten retrosternalen Lymphdrüsen, das Eisen vollständig von dem Pigment abgespalten, indem die farblose Eisenverbindung in dem einen Fall das Zellprotoplasma, in dem anderen Fall das Fasernetz imbibirt hatte, so dass der Zellleib, gegenüber dem von ihm eingeschlossenen eisenfreien, braunen Pigment, und das Fasernetz gegen das überall anliegende eisenfreie braune Pigment sich nach Behandlung mit Ferroeyankalium und Salzsäure diffus blau, und nach Behandlung mit Schwefelammonium intensiv schwarz abhob. (Eine mikroskopische Untersuchung der makroskopisch nicht pigmentirten Lymphdrüsen des zweiten Falles war mir leider nicht möglich.) [Dass ich beim ersten Fall nur in den retrosternalen Lymphdrüsen Pigmentirung fand, stimmt mit der Beobachtung von Muscatello[1]) überein, der ausführt, dass bei der Resorption von intraabdominellen Blutergüssen zu allererst in den retrosternalen Drüsen Pigment nachzuweisen ist.]

Eine auffällig starke Verfettung der pigmentirten Organe, insbesondere der hyalinen Knorpel, konnte ich weder an frischen, noch an nach Flemming gehärteten Schnitten sehen. Auch konnte ich keine Besonderheiten im Glykogengehalt nachweisen. Wohl aber liess sich feststellen, dass die Pigment-Ablagerung in den Knorpelzellkernen sich gerne an unregelmässig grosse

[1]) Muscatello: Ueber den Bau und das Aufsaugungsvermögen des Peritoneum. Dies. Arch., Bd. 142, S. 327.

Hohlräume anschliesst, die in ihrem Aussehen ganz an Vacuolen erinnern, während nur seltener nachzuweisen war (durch Osmiumsäure-Behandlung u. s. w.), dass auch den Fetttröpfchen das Pigment aussen anhängt.

Eine mikrochemische Eisen-Reaction konnte ich an den verschiedenen pigmenthaltigen Schnitten nicht erzielen, obwohl ich versucht habe, durch Oxydation, bezw. Reduction eine eventuelle Umsetzung des Pigmentes herbeizuführen. Dagegen färbt sich das diffuse, wie körnige Pigment mit Methylenblau deutlich grün, was insofern sehr wesentlich ist, als nach Buss[1]) sich nur das eisenfreie Pigment grün färbt; da wir nachher sehen werden, dass auch in dem Filtrat des gekochten Knorpels nur verschwindend geringe Mengen Eisen nachgewiesen werden konnten, wird auch hier die Methylenblau-Reaction das wesentlich Richtige angegeben haben.

Eine vollständige Lösung des Farbstoffes habe ich ebenso, wie Boström, durch kochende 10 pCt. Kalilauge bewirkt. Eine gleich gute Lösung des Farbbstoffes ist möglich durch Kochen des Knorpels mit chlorsaurem Kali und concentrirter Salzsäure. Der auch beim Abkühlen in Lösung bleibende Farbstoff löst sich nicht in Aether, Amylalkohol, Benzol und Chloroform; dagegen konnte ich den Farbstoff sowohl durch Baryt wie durch essigsaures Blei fällen; bei Zusatz von Phosphor-Wolframsäure, bezw. Schwefelwasserstoff findet sich dasselbe Pigment im Filtrat, also ein Weg, der geeignet ist, das Pigment reiner darzustellen. Bei Zusatz von einigen Tropfen Eisenchlorid zum Filtrat entsteht ein deutlicher, grobflockiger, dunkelbraun gefärbter Niederschlag.

Das Filtrat verhält sich spektroskopisch indifferent; auch die pigmenthaltigen Schnitte geben im Mikrospektroskop keine Absorptionsstreifen.

Ebenso, wie Boström und Salkowsky, gelang es mir, in dem gelösten Farbstoff Spuren von Eisen nachzuweisen, indem ich sowohl eine schwache, aber deutliche Rothfärbung nach Zusatz von Rhodanammon, als eine leichte Grünfärbung nach Zusatz von Ferrocyankalium und Salzsäure, wie auch nach Zusatz von Ferricyankalium bekam.

Wie ist nun der ganze Process aufzufassen? Virchow stellte den Process als eine gesteigerte Altersveränderung hin.

[1]) Göttinger Dissertation.

Dies ist nicht mehr haltbar, da Boström Ochronose bei einer 44-jährigen, Hansemann bei einer 41-jährigen beschrieben haben, und da es sich in unserem ersten Fall sogar um eine 36-jährige Frau handelt.

Boström vermuthete ein Steckenbleiben des durch nachweisbare Blutergüsse zerfallenen Blutfarbstoffes in den pathologisch veränderten Organen, und zwar besonders den hyalinen Knorpeln, die schon normaler Weise einen weniger lebhaften Saft-Austausch haben.

Hansemann beschrieb aber Ochronose bei reiner Melanurie, ohne dass er irgend wo einen Bluterguss oder Reste desselben im Körper hätte nachweisen können. Hansemann konnte aber wohl den im Urin gelösten Farbstoff nach Einspritzen körnig in den Lymphdrüsenzellen des Versuchthieres wiederfinden. Ausserdem wird man auf Resorption von den Blutergüssen in meinen Fällen ebenfalls kaum die hochgradigen Pigmentirungen zurückführen können: im ersten Fall handelt es sich um einen vier Tage bestehenden Bluterguss, im zweiten Fall haben wir äusserliche Blutungen an einem ulcus cruris, wo das Blut also nur geringe Gelegenheit hatte, sich im Gewebe zu sammeln und resorbirt zu werden. Mir scheint sonach, dass ein Bluterguss nicht absolut nothwendig oder nicht genügend zur ochronotischen Pigmentirung ist. — Was nun die Vorstellung anbelangt, das Pigment bliebe in den regressiv veränderten Geweben mechanisch stecken, so spricht dagegen auch schon eine Beobachtung von Hansemann, der Pigmentirung an normalen Gelenkknorpeln sah. Hiermit vollständig übereinstimmend sahen wir in den von mir beschriebenen Fällen nicht nur braunes Pigment in vollständig normalen Gelenkknorpeln, sondern auch in dem pathologisch nicht verändertem Faserknorpel (Zwischenwirbelscheiben) und den unveränderten centralen Partien der Trachealknorpel. Aber weiter sahen wir dasselbe Pigment nicht nur in den Sehnen und der Aorten-Intima, die wiederum, im Gegensatze zu dem Boström'schen Fall, beide keinerlei regressive Veränderungen zeigten, wir fanden, und dies scheint mir für das Verständniss der ganzen Pigment-Ablagerung entscheidend zu sein, dasselbe braune Pigment in vollkommen normal aussehenden Bindegewebszellen des Rippenknorpelmarkes, in den nicht veränderten Periostzellen der Rippen,

in den gut gefärbten Zellen des periportalen Bindegewebes, und in den Kupferschen Sternzellen. — Ich meine darnach, dass die Organe bei der Pigment-Ablagerung nicht pathologisch verändert zu sein brauchen, vielmehr glaube ich: „das System der Knorpel und des Bindegewebes hat zu dem in dem Blute kreisenden Farbstoff eine Affinität, wie es für den Knorpel schon Virchow vermuthete. Und zwar wird der Farbstoff in gelöstem Zustande[1]) aus dem Blute in die Gewebe übertreten, sie imbibiren, um dann an den zelligen Elementen sich wieder körnig einzudichten. Diese Umwandlung wird man zum Wesentlichen physikalisch erklären müssen, als einfache Eindichtung des gelösten Pigmentes, die um den Zellkern beginnt, und sich rückstauend um die Zelle und zwischen die Grundsubstanz sich niederschlägt; und zwar wird um so mehr Pigment angehäuft, je mehr aus dem Blute zugeführt wird, weshalb gerade die den Markgefässen anliegenden Knorpelzellen und die der Media am meisten benachbarten Intimazellen am stärksten mit körnigem Pigment beladen sind. Wenn nun zu der normal schon vorhandenen Affinität der Knorpel und Bindegewebe zu dem in dem Blute kreisenden Farbstoff noch ausgedehnte regressive Veränderungen an den befallenen Organen, Auffaserung der Grundsubstanz u. s. w. hinzukommen, so steigert sich diese Affinität ohne Zweifel; schon gewöhnliche, unpigmentirte hyaline Knorpel erleiden bei dieser Auffaserung ohne Zweifel stärkere chemische Umsetzungen, denn diese aufgefaserten Partien vollkommen unpigmentirter Knorpels färben sich, z. B. nach van Gieson, so intensiv braun, als stammten sie von einem Fall von Ochronose. Wir werden mithin in dem Vorgange der Pigmentirung neben physikalischen Vorgängen auch chemische Umsetzungen sehen müssen, deren genauere Vorgänge wir leider nicht verfolgen können. Wir werden, meine ich, dem Verständniss der ochronotischen Pigmentirung näher kommen, wenn wir den ganzen Vorgang als eine besondere Art von Hämochromatose ansehen, die sich nur findet an den Knorpeln und knorpelähnlichen Theilen, dem Bindegewebe, Sehnen, Periost, periportalem Bindegewebe, Kupfer'schen Sternzellen, Aorten-Intima, mit anderen Worten eine Hämachromatose, die Organe

[1]) Vergleiche; 1. Hansemann, 2. meine zackigen Abbildungen der fortschreitenden Pigmentirung.

mit leimgebenden Substanzen befällt. Bei der Frage, warum die Ochronose eine so selten beobachtete Erscheinung ist, muss man, scheint mir, eine besondere Disposition annehmen und ich glaube, dass man sehr wohl an die Möglichkeit einer gichtisch-rheumatischen Diathese denken kann, wie sie z. B. durch Diabetes für die Drüsen-Chromatose besonders der Leber gegeben ist. — Diese letztere Möglichkeit wird um so wahrscheinlicher, als wir bei sämmtlichen fünf veröffentlichten Fällen mehr oder weniger ausgedehnte Störungen im Circulationsapparat, und bei mehreren starke Gelenk-Veränderungen finden, die ja gerade als Ausfluss einer rheumatischen Diathese gelten: der Fall von R. Virchow hatte ein Aortenaneurysma, der Hansemann'sche Fall eine stärkere aneurysmatische Erweiterung des linken Ventrikels mit Thrombose, unsere zwei Fälle haben beide eine chronische Mitral-Endocarditis, und der Boström'sche Fall eine chronische Verdickung der Mitral-Schliessungsränder. Die von Virchow und Boström veröffentlichten Fälle zeigten ausserdem ausgedehnte schwere Gelenk-Atrophien.

Das abgelagerte Pigment ist spektroskopisch und mikrospektroskopisch absolut indifferent; es lässt sich durch Baryt und essigsaures Blei fällen: Eisenchlorid erzeugt dicke braune Fällungen in ihm; sein Eisengehalt ist verschwindend klein, aber vorhanden. Wir werden also nach unserer jetzigen Auffassung, besonders der Fällung durch Eisenchlorid und des absolut negativen spektroskopischen Verhaltens wegen, das Pigment zur grossen Gruppe der Melanine rechnen; interessant ist dann, dass das Melanin nach der oben beschriebenen histologischen Erscheinungsweise hier sicher auf Imbibition aus dem Blute zurückzuführen ist, ferner, dass es hier sicher, wenn auch nur kleine Mengen Eisen enthält. — Für starke Umsetzung im Circulationssystem, für chemische Veränderungen in den Blutbahnen sprechen in meinen Fällen die Milzschwellungen und das auffallend rothe Knochenmark.

Auch die chronischen parenchymatös-interstitiellen Nieren-Veränderungen deuten auf toxische Einflüsse vom Blute aus hin. Die Ueberfüllung der Blutbahnen mit zerfallenen Blutderivaten wurde dann in meinem ersten Fall ohne Zweifel beschleunigt durch Resorption eines retro-uterinen Blutergusses, und auch in

meinem zweiten Fall mögen gewisse Resorptionen vom blutenden ulcus cruris aus einen, wenn auch noch viel geringeren Theil der Blutderivate geliefert haben, die, ausser der direct in den Circulationsbahnen umgewandelten Hauptmenge, erforderlich waren für die chemische Umsetzung der grossen Pigmentmengen, die dann höchstwahrscheinlich ganz allmählich im Laufe vieler Jahre diffus gelöst in die besonderen Organe übertreten. Dem Chemismus dieser Blutzersetzung wird man wohl nur bei einem Falle näher treten können, bei dem es möglich war, schon intravital die Knorpel-Veränderungen zu diagnosticiren. Insbesondere wäre daran zu denken, dass die Knorpelzellen auf dem Wege der Oxydation das im Kreislauf cirrculirende Chromogen in Melanin überführten, eine Umsetzung, die Ganghofer und Pribram[1]) zuerst nachwiesen für das Dunkeln des Urins bei Melanurie.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit wurde in der „Festschrift zur Feier des 500-jährigen Bestehens des Stadtkrankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt" ein Fall von Ochronose von A. Hecker und F. Wolf beschrieben. Es handelt sich um einen 73-jährigen Greis mit langjähriger Melanurie; bei der Section wird nirgends ein Bluterguss nachgewiesen, wohl aber litt Patient seit seinem 25. Lebensjahr an Gelenk-Rheumatismus, und bei der Section fand sich schwere chronische Mitral-Endocarditis und ausgedehnte Zerstörung aller Gelenkflächen. Die ochronotische Färbung betraf dieselben Organe, wie bei den bisher beschriebenen Fällen, nur waren hier die Skleren noch ausserdem fleckweise pigmentirt, und die Dura mater in etwas grösserer Ausdehnung. Im Gegensatz zum Hansemann-Salkowsky'schen Fall konnten die Autoren das Pigment im Urin durch Zusatz von rauchender Salpetersäure, Chromsäure und Eisenchlorid fällen. Das in Natronlauge gelöste Knorpelpigment zeigt bei Zusatz von Eisenchlorid ebenso, wie in meinem Fall, einen dichten dunkelbraunen Niederschlag. Die Autoren rechnen das Pigment im Urin und in den Geweben zu den Melaninen. Nähere histologische Untersuchungs-Ergebnisse führen die Autoren nicht an; auch versuchen sie keine weitere Erklärung der Pigmentirung. — Die Uebereinstimmung der Befunde in diesem Fall mit den von mir erhobenen ist frappant; kein Bluterguss auf den die Pigmentirung

[1]) Ganghofer und Pribram: Prager Vierteljahrsschrift 1876, S. 77.

zurückgeführt werden könnte, aber Melanurie, wie im Hansemann'schen Falle. Ausser den Knorpeln, der Gefäss-Intima und den Sehnen sind auch hier noch andere bindegewebige Theile des Körpers pigmentirt: Sklera und Dura mater. Der Patient hatte schweren Gelenk-Rheumatismus seit seinem 25. Lebensjahr: es fanden sich chronische Mitral-Endocarditis und ausgedehnte rheumatische Gelenk-Atrophien.

Schon lange war es uns im Institut aufgefallen, dass Präparate, welche längere Zeit einer Formolwirkung ausgesetzt waren, eine der ochronotischen ähnliche Färbung zeigten; dieses fiel uns besonders an den Trachealknorpeln auf. Aeusserlich war ein Unterschied gegenüber den chronotischen fast nicht zu machen; auf dem Durchschnitt war die Färbung der Formolknorpel allerdings immer an der Peripherie am intensivsten, ja in vielen Fällen auf die äusseren Knorpelschichten beschränkt. Bei eigens angestellten Versuchen mit 1—40 pCt. Formoldahyd-Lösung zeigten sich bei Einwirkung der starken Lösungen fast unmittelbar nach dem Einlegen, bei ganz dünnen erst nach mindestens 48 Stunden an Knorpeln, quergestreiften Muskelfasern, in Leber, Lunge und Milz u. s. w. mikroskopisch feinkörnige, meist schwärzliche, vielfach gelbbräunliche Farbstoffkörnchen, die zum grössten Theil deutlich intercellular gelagert waren, und zwar besonders schön in den leukocytären Elementen, seltener im interstitiellen Gewebe, wo die Körnchen besonders reichlich an die Knorpelkapseln und die Membranen der Fettzellen angelagert waren. Die Schnelligkeit, mit der die Formol-Färbung makroskopisch eintritt, richtet sich nach dem Blutgehalt der Theile: der Knorpel erscheint erst nach vielen Wochen schwarz, blutreiche Lebern und quergestreifte Muskeln schwärzen sich fast unmittelbar nach dem Einlegen in starke Lösung. Wurden von demselben Präparaten Stücke erst stark entwässert, so nahm mit dem Grade der Entwässerung auch die Formol-Pigmentirung ab, so dass zuletzt Pigment nur noch in einzelnen leukocytären Elementen nachweisbar war. Derselbe Erfolg des Auswässerns könnte allerdings auch durch den Schwund von Glykogen bedingt sein, wenn dieses durch Formol geschwärzt würde. Meine darauf gerichteten Versuche aber mit reinem Glykogen sowohl, wie mit stark

glykogenhaltige Organen ergaben, dass Formol mit Glykogen keine Verbindungen eingeht, auch keine Fällungen verursacht. Zur Sicherstellung, dass bei blutarmen Organen, wie hyalinen Knorpeln, nicht das normalerweise im Knorpel befindliche Blut oder die Eiweisskörper genügen, um nach Einlegen in Formol die oben beschriebenen Pigment-Ablagerungen hervorzurufen, zog ich von den hyalinen Knorpeln das Periost ab und legte den Knorpel in reine unvermischte Formaldehydlösung. Jetzt bekam ich gar keine Pigmentirung. Liess ich dagegen das Periost sitzen, sah man ganz geringe Pigment-Ablagerungen in den äussersten Schichten; legte ich nun aber den Knorpel in gleiche Theile Blut und concentrirte Formoldehyd-Lösung, sah man nach geraumer Zeit starke Pigment-Ablagerung, am stärksten an der äusseren Seite, nach dem Centrum zu immer schwächer werdend, die besonders in ihrem makroskopisch schwarzem, vielfach auch deutlich braunschwarzem Aussehen durchaus den Ochronose-Knorpeln glichen. Die mikroskopischen Bilder, die ich bei diesen Formolknorpeln erhielt, sind ebenfalls den oben bei der Ochronose beschriebenen zum Verwechseln ähnlich. Auch bei den Formolknorpeln sieht man im Ganzen eine diffuse bräunliche Färbung der Knorpel-Grundsubstanz mit denselben vorspringenden Knorpelzell-Territorien, die ich bei der Ochronose beschrieb (Fig. 6). Die Knorpelkapsel ist wiederum dann besonders schön mit braunem Pigment durchsetzt, wenn die Zelle selbst recht stark überladen ist; dann sieht man das körnige Pigment die Kapsel vielfach in radiären Streifen durchsetzen, die dann auch in die Knorpel-Grundsubstanz immer mehr divergirend zu verfolgen sind (Fig. 7, a und b). Ausser diesen regelmässigen kleinsten Körnerreihen sieht man das Pigment noch manchmal als mehr schwärzliche Streifen, die nur schwer in einzelne Pigmentkörnchen zu zerlegen sind, und keine so regelmässige Anordnung zeigen. Zu diesen intercellularen Pigment-Ablagerungen kommen dann noch Bilder, bei denen man an den zwei Polen der langgezogenen Knorpelzellen das bräunliche Pigment gehäuft sieht, welches von hier aus weit in die hyaline Grundsubstanz hineinragt, so dass man durchaus den Eindruck hat, es handele sich hier um pigmentbeladene Knorpelzell-Fortsätze. Die schon bei den ochronotischen Knorpeln gemachte Beobachtung,

dass das körnige Pigment sich in den Knorpelzellen vielfach aussen an die Zellkerne und an mehr oder weniger regelmässige Hohlräume innerhalb der Kerne anschliesst, kann auch bei den pseudo-ochronotischen Formol-Knorpeln gemacht werden. In vielen Fällen handelt es sich hier um Fett, mit dem das Formol-Pigment zum Theil Verbindungen eingeht, indem es die ausgefällten Fettsäure-Nadeln prachtvoll braungelblich imbibirt; zum grössten Theil aber handelt es sich um Vacuolen, in denen kein Inhalt, insbesondere kein Glykogen nachgewiesen werden kann. Die Zellkerne, welche noch nicht zu stark mit Pigment beladen sind, färben sich noch vollständig gut, ähnlich wie bei der ochronotischen Pigmentirung. Schon oben sagte ich, dass man neben schwärzlichem, deutlich gelbbraunes Pigment sehe. Mir fiel nun auf, dass beim Vermischen von reinem Blut mit Formol das Knorpel-Pigment mehr schwärzlich war; hatte ich aber das Blut erst faulig zersetzen lassen und vermischte dann dieses mit Formol, fand ich in viel grösserer Zahl gelbbräunliche Pigmentirung. Das frische, wie besonders auch das ältere Blut, wurden aber nach Zusatz von Formol vollkommen fest, sie vereinigten sich zu einer dem Glase so innig anhaftenden, etwas zähen, sehr consistenten Masse, dass es sehr schwer war, diese aus dem Glase wieder herauszubekommen. Schon frühere Untersucher, Benedicenti[1]) und Puppe[2]), wiesen darauf hin, dass es sich hier um eine innige Verbindung des Formols mit den Eiweissen des Blutes handele. Ich fand nun, dass bei frischem Blut Formol im Wesentlichen Hämatin (mehr schwärzliches, schwarzbraunes Pigment), bei Zusatz aber von fauligem Blut vielfach Hämochromogen (mehr gelbbräunliches Pigment) auszufällen pflegt, mit anderen Worten: das Formol wandelt das Oxyhämoglobin in Hämatin, und das durch Fäulniss reducirte Oxyhämo-

[1]) Benedicenti: Ueber die Einwirkung des Formaldehyd, Hydragins und anderer reducirender Agentien auf den Blutfarbstoff: Archiv für Anatomie und Physiologie, 1897, S. 219.

[2]) Puppe: Ueber das Princip der Conservirung anatomischer Präparate in den „natürlichen" Farben mittelst Formaldehyd, nebst Bemerkungen über die Verwerthbarkeit dieses Mittels beim forensischen Blut-Nachweis. Vierteljahrschrift für gerichtliche Medicin und öffentliches Sanitätswesen. 3. Folge, XVII, 2.

globin in Hämochromogen um. Sowohl in Reagensgläschen-Versuchen, als auch an den Schnitten, erhielt ich spektroskopisch und mikrospektroskopisch durchaus die dem Vorigen entsprechenden Absorptions-Streifen, die Streifen des sauren Hämatin in Roth und Grün, wie die des Hämochromogen, einen schärfer contourirten Streifen rechts von D und einen schwächeren in der Nähe von E und b. — Ich möchte aber noch betonen, dass auch bei Vermischen von verhältnissmässig frischem, jedenfalls noch nicht faulig zersetztem Blut, man auch gelbbraunes Pigment, allerdings in viel geringerem Maasse, vielfach nur ganz vereinzelt findet, das mikrospektroskopisch sich ebenfalls als Hämochromogen erweist. Dieses ist nicht verwunderlich, da ja der Sauerstoff sehr locker an das Hämoglobin gebunden ist, und schon geeignete leichte mechanische oder chemische Einflüsse ihn abzuspalten vermögen.

Diese Formol-Pigmente sind chemisch indifferent. Eine Umsetzung des Pigmentes in den Schnitten, z. B. des Hämatin in Hämochromogen, ist ohne schwerere Gewebs-Zerstörungen nicht möglich. Nach Einlegen der Formol-Pigmentschnitte in concentrirte Schwefelsäure oder rauchende Salzsäure von 180 °, erhält man deutlich die Absorptions-Streifen des sauren Hämato-Porphyrin, einer tief roth gefärbten Lösung, aus welcher beim Neutralisiren der Farbstoff sich in braunen Flocken abscheidet. Durch Methylenblau wird das pseudo-ochronotische Pigment, im Gegensatz zum ochronotischen, nicht verändert. Nachdem wir in der durch Formol-Einwirkung hervorgerufenen Pigmentirung eine der ochronotischen Pigmentirung so überaus ähnliche histologische Erscheinungsweise gesehen haben, das Vordringen von diffus gelöstem Farbstoff in zackig vorspringenden Knorpelzell-Inseln, das Niederschlagen von körnigem Pigment um die Knorpelzell-Kerne. -Kapseln und secundär zwischen die Knorpel-Grundsubstanz, bleibt uns nur noch übrig, nachzuweisen, dass das Pigment ausserhalb der Gewebe in Reagensglas-Versuchen mikroskopisch wirklich gelört ist, und dass die körnige Form erst Folge der mechanischen und chemischen Einwirkung ist. In der That zeigt sich nach genügend langer Einwirkung von Formaldehyd auf Blut, dass der bei weitem grösste Theil des Pigmentes gelöst ist, und dass nur

ein kleiner Theil Pigment körnig um die Zellkerne oder an den Protoplasma-Körnern (Granula) der weissen Blutkörperchen niedergeschlagen ist. Also auch hier ist zu sehen, dass das diffuse Pigment zur körnigen Eindichtung mechanischer Concentration, bezw. chemischer Verbindung, vielleicht hier des Formols mit dem Eiweiss, bedarf. Die Aehnlichkeit dieses Vorganges mit dem bei der Ochronose beschriebenen liegt auf der Hand.

# IX.

## Ueber alimentäre Oxalurie.

(Aus dem chemischen Laboratorium des pathologischen Instituts in Berlin.)

Von

Dr. Galileo Pierallini,

Assistenten der med. Klinik in Florenz.

Fast alle bisherigen Angaben über die pathologische und physiologische Oxalurie gründen sich auf die von Neubauer angegebene und von Fürbringer und Czapek modificirte Methode; denn sie wurde von fast allen Autoren gebraucht, welche quantitative Bestimmungen der Oxalsäure oder ihrer Salze in den Nahrungsmitteln und im thierischen und menschlichen Harn ausgeführt haben.

Wenn aber diese Methode bei einigen Nahrungsmitteln (im Allgemeinen bei Vegetabilien) auch zu gebrauchen ist, ist sie sicher ungenügend bei der Harn-Untersuchung.

Die Neubauer'sche Methode und ihre Modificationen kommen darauf hinaus, grosse Mengen von phosphorsaurem Kalk und sehr kleine Mengen von oxalsaurem Kalk durch Behandlung mit Essigsäure von einander zu trennen, in der Voraussetzung, dass der oxalsaure Kalk in Essigsäure ganz unlöslich ist. Aber schon im Jahre 1887 hat O. Nickel in einer unter E. Salkowski's Leitung ausgeführten Arbeit gezeigt, dass diese Voraussetzung nicht zutrifft, dass somit eine genaue Bestimmung unter den

im Harn herrschenden Verhältnissen, in denen es sich stets um grosse Mengen von phosphorsaurem Kalk handelt, unmöglich ist.

In letzter Zeit hat E. Salkowski ein neues Verfahren zur Bestimmung der Oxalsäure im Harn publicirt, bei welchem die Phosphorsäure von vornherein so gut wie vollständig aus dem Spiel bleibt. Dies geschieht durch Anwendung von Aether, in welchem die Phosphorsäure so gut wie unlöslich ist, die Oxalsäure zwar auch schwerlöslich, aber doch in einem für den Harn genügenden Grade löslich.

Salkowski giebt davon folgende Beschreibung: „Handelt es sich um sehr concentrirten Harn, z. B. Harn vom Hund im Hungerzustand oder bei reichlicher Ernährung mit Fleisch u. s. w., der ein spec. Gewicht von 1040—1050 zu haben pflegt, so werden 200—250 ccm Harn mit 20 ccm Salzsäure (von 1,12 spec. Gew.) versetzt, im Schütteltrichter 3mal mit je 200 bis 240 ccm alkoholhaltigem (ca. 5—10pCt.) Aether gut ausgeschüttelt, die Aetherauszüge abgetrennt, durch ein trockenes Filter filtrirt, der Aether abdestillirt, die zurückbleibende, noch etwas Alkohol und Aether enthaltende Flüssigkeit unter Zusatz von etwas Wasser bis auf etwa 20 ccm eingedampft, nach dem Erkalten von sich ausscheidenden harzigen Substanzen abfiltrirt, das Filtrat mit Ammoniak schwach alkalisirt, 1—2ccm 10proc. Chrlocalcium-Lösung hinzugesetzt, und mit Essigsäure angesäuert. Der entweder sofort oder erst allmählich entstehende weisse Niederschlag von oxalsaurem Kalk ist bei schneller Ausscheidung amorph, jedoch ganz homogen, bei langsamer Ausscheidung krystallinisch, zeigt dann jedoch häufig nicht octaëdrische, sondern die von Feser und Friedberger beschriebenen Formen (quadratische Prismen mit pyramidalen Endflächen). Die weitere Behandlung ist die bekannte.

Das Verfahren beim Menschenharn ist ganz dasselbe, nur ist es zweckmässig, eine grössere Quantität anzuwenden und denselben mehr einzudampfen, um den Aether-Verbrauch einzuschränken. Von menschlichem Harn mittlerer Concentration von 1018—1020 spec. Gewicht nehme ich 500 ccm und dampfe auf ein Drittel ein. Natürlich kann man ohne Schaden auch beim Hundeharn grössere Quantitäten anwenden.“

Es ist naturgemäss, dass alle bisher über die Oxalsäureausscheidung im Harn gemachten Angaben, weil auf einer ungenügenden Methode basirend, nur einen relativen Werth haben, mit Vergnügen nahm ich daher den Vorschlag von Prof. E. Salkowki an, unter seiner Leitung selbst über die Ausscheidung von Oxalsäure im Harn mit der neuen Methode zu arbeiten, und zwar über die Frage der physiologischen und alimentären Oxalsäure.

Bis vor wenigen Jahren war die allgemeine Meinung, dass das Vorhandensein der Oxalsäure im Harn besonders dem Genuss von einigen Oxalsäure enthaltenden pflanzlichen Nahrungsmitteln zuzuschreiben sei; die Vegetabilien, die am meisten als Träger von Oxalsäure und deren Salze angegeben wurden, sind: Spinat, Spargel, Paradiesäpfel, Carotten, grüne Bohnen und vor Allem der Sauerampfer (Rumex acetosa).

Jacksch sagt: „Das Auftreten von einzelnen solchen Krystallen (von oxalsaurem Kalk) hat keine Bedeutung: man findet sie auch im ganz normalen Urine. Desgleichen hat auch das Auftreten eines derartigen Sediments in grösserer Menge keine Bedeutung, wenn solche oxalsäurehaltige Nahrungsmittel, als Paradiesäpfel, grüne Bohnen, rothe Rüben, Spargel u. s. w. genossen wurden.“ Aehnlich äussern sich Eichorst, Strümpel u. s. w.

Nach den Untersuchungen von Fürbringer scheidet ein gesunder Erwachsener von 0 bis 0,02 gr Oxalsäure pro die aus, welche also, nach der allgemeinen Meinung, aus den Nahrungsmitteln stammt.

Indessen steht es vollkommen fest, dass wenigstens ein Theil der Oxalsäure des Harns aus dem Organismus selbst stammt. E. Salkowski hat diese Ansicht schon mit Bestimmtheit ausgesprochen. Es heisst in Leube und Salkowski, Lehre vom Harn S. 119: .... „ein Theil entsteht sicherlich aber im Körper. Auerbach fand auch in dem Harn von einem ausschliesslich mit Fleisch und Speck gefütterten Hunde, dem also mit Bestimmtheit keine Oxalsäure in der Nahrung zugeführt ist, Oxalsäure, und zwar pro Tag etwa 0,02 gm; auch bei völligem Hunger verschwindet die Oxalsäure nicht vollständig.“

Auch Wesley Mills fand u. A. in dem Harn eines mit

Fleisch gefütterten Hundes Oxalsäure. In neuester Zeit hat Lüthje im Harn eines Hundes am 12. Hungertage und an den folgenden Tagen Oxalsäure constatirt. Ebenso fand E. Salkowski im Harn des hungernden Hundes auf 100 g N. 0,246 g Oxalsäure.

Während es also danach feststeht, dass mindestens ein Theil der Oxalsäure ein Stoffwechselproduct ist, gehen die Ansichten über das Verhalten der dem Organismus zugeführten Oxalsäure jetzt sehr auseinander. Eine Reihe von Autoren, so Esbach, Gaglio, Gilbati, Pohl haben festgestellt, dass Oxalsäure im Organismus nicht oxydirt wird; aber das beweist noch nicht, dass die oxalsauren Salze der Nahrungsmittel auch in den Harn übergehen müssen. Dazu gehört vor Allem, dass sie überhaupt resorbirt werden.

In Bezug auf diese Frage, also auf die eigentliche alimentäre Oxalurie, nehmen zwei neuere Arbeiten von Abeles und von Crawfurd Dunlop einen widersprechenden Standpunkt ein.

Während Abeles, der die Methode von Neubauer braucht, vor Allem die Zahlen von Fürbringer in Bezug auf die mittlere normale Menge Oxalsäure, die von einem gesunden Menschen in 24 Stunden ausgeschieden wird (von 0 bis 18 mg) bestätigt, und das Vorhandensein einer pathologischen Oxalurie als Krankheit, d. h. die oxalurische Diathese von Cantani und starke Schwankungen in der Ausscheidung dieser Substanz nach den verschiedensten Ursachen (unter denen die wichtigste die Darmstörungen, Diarrhoe) zugiebt, bestreitet er entschieden das Vorhandensein einer alimentären Oxalurie. Er nahm grosse Mengen Spinat und Thee ein, ohne je die geringste Vermehrung der ausgeschiedenen Menge Oxalsäure zu bemerken; nach einer dieser Untersuchungen (der Einnahme von 500 gr lufttrockenem Spinat) sind sogar die bei der Harnanalyse für die Oxalsäure erhaltenen Zahlen: 0, Spur, 0.

Bei den Untersuchungen an Hunden sah er nach der Darreichung von 2—5 gr fein gepulvertem oxalsaurem Kalk per os täglich keine Aenderung in der Ausscheidung der gewöhnlich in beträchtlichen Mengen vorhandenen Oxalsäure, während er bei der Eingabe von kleinen Dosen Natriumoxalat (lösliches Salz), per os, und besser noch durch subcutanane Einspritzungen derselben

in sehr kleinen Dosen (0,02), eine Zunahme der ausgeschiedenen Säure nachwies.

Die Verabreichung des löslichen oxalsauren Natron bewirkte weder eine schnelle, noch eine stete Zunahme der Oxalsäure im Harn. Nach der Ansicht von Abeles rührt dieses davon her, dass sich das oxalsaure Salz mit den im Darmcanal vorhandenen Kalksalzen umsetzt, unter Bildung von oxalsaurem Kalk, welcher nach der Ansicht von Abeles, überhaupt nicht resorbirt wird.

Craufurd Dunlop kommt gerade zu entgegengesetzten Schlüssen. Er braucht eine andere, ganz neue, eigene Methode: 500 ccm Harn werden mit 150 ccm Alkohol gemischt, falls er alkalisch ist, mit Essigsäure angesäuert, und 48 Stunden stehen gelassen. Der abfiltrirte und gewaschene Niederschlag wird auf dem Filter mit 5 ccm Salzsäure gelöst: dieses Filtrat wird mit Ammoniak, Calciumchlorid und Essigsäure, d. h. nach der gewöhnlichen Methode, bearbeitet.

Das Neue also besteht darin, dass man den Harn mit Alkohol versetzt und den Niederschlag weiter untersucht. Der Alkohol soll verhindern, dass ein Theil des oxalsauren Kalks durch die sauren Phosphate in Lösung zurückgehalten wird. Mit dieser neuen Methode fand Dunlop bei einer grossen Reihe von Untersuchungen eine tägliche mittlere Zahl, welche im Allgemeinen etwa zwischen 0,01 und 0,025 g schwankte, also erheblich grösser war, als die von Fürbringer angegebene. Auch meine eigenen Untersuchungen haben weit niedrigere Zahlen ergeben.

Dunlop findet daneben, dass diese Zahlen bei der Eingabe von 0,60 oxalsauren Kalks von 11 mg bis zu 34 mg, von 15 mg bis zu 24 mg zunehmen. Er findet keine Oxalsäure bei der Milchdiät, und sieht sie erst bei der Zugabe von Thee wieder erscheinen. Er findet endlich eine Zunahme der ausgeschiedenen Oxalsäure, wenn er den Patienten Salzsäure per os eingiebt, und er schliesst daraus, dass die in den Nahrungsmitteln enthaltene Oxalsäure und ihre Salze assimilirt werden, und dass dieser Process ihrer Löslichkeit in Salzsäure zuzuschreiben sei.

Darnach kommt er zu dem Schluss, dass es keine Oxalurie

als eigene Dyskrasie giebt, sondern dass dieselbe nichts Anderes ist, wie eine durch Hyperacidität bedingte Dyspepsie.

Wie ich sagte, sind die Resultate also ganz verschieden von denen von Abeles, nach welchem die in den Nahrungsmitteln enthaltene Oxalsäure für den Organismus ohne Bedeutung ist, da dieselbe (nach ihm) der Resorption vollständig entgeht.

Meine Untersuchungen beschränkten sich auf die Eingabe sehr kleiner Mengen von Oxalsäure ($C_2 O_4 H_2$) und oxalsaurem Kalk ($C_2 Ca O_4 + H_2 O$), auf die Untersuchung der in zwei sehr viel benutzten Vegetabilien — Spinat und Thee — vorhandenen Oxalsäure, und auf die Prüfung des Einflusses, welche dieselben auf die tägliche Oxalsäure-Ausscheidung bei mir selbst ausübten.

Mit gütiger Erlaubniss des Herrn Geh.-Rath Professor v. Leyden konnte ich Beobachtungen an einigen Kranken der I. Medic. Klinik anstellen, wofür ich Herrn Geh.-Rath v. Leyden, sowie Herrn Dr. F. Blumenthal meinen innigsten Dank ausspreche.

Die Untersuchungen mit reiner Oxalsäure und Calcium-Oxalat wurden bei drei Frauen ausgeführt, die sich schon in Reconvalescenz von verschiedenen Krankheiten befanden, und schon so lange in der Klinik waren, dass sie als ganz gesund betrachtet werden konnten. Zwei (A und B) waren Reconvalescenten von Morbilli, die dritte, C, zeigte hysterische Symptome.

In diesen Fällen war die Nahrung ganz gleichmässig ohne jene Gemüse, die reich an Oxalsäure sind. Daneben waren alle Umstände, die einen Fehler hätten verursachen können, wie übermässige Nahrung, excessive Arbeit, Diarrhoe, ausgeschlossen. Bei allen drei Frauen wurde drei Tage hindurch der 24stündige Harn gesammelt und Tag für Tag untersucht, um die mittlere normale Ausscheidung von Oxalsäure zu bestimmen, dann die zur Prüfung bestimmte Substanz mit Unterbrechung eingegeben, um das eventuelle Absinken der Zahlen und das folgende Wiederansteigen bei der Wiederaufnahme der Untersuchung beobachten zu können.

Die Resultate sind in den folgenden drei Tabellen (I, II, III) zusammengefasst.

Tabelle I. (Versuchsperson A.)

Nach Eingabe von Oxalsäure.

| | Quantität der Oxalsäure im Harn | Eingeführt |
|---|---|---|
| 1. Tag | Spur | Normale Kost |
| 2. „ | „ | „ „ |
| 3. „ | — | 0,02 Oxalsäure |
| 4. „ | 0,0192 | 0,02 „ |
| 5. „ | 0,0245 | 0,15 „ |
| 6. „ | 0,0297 | 0,15 „ |
| 7. „ | 0,0289 | 0,15 „ |
| Eine Woche Pause | | Normale Kost |
| 15. Tag | 0,0036 | „ „ |
| 16. „ | Spur | „ „ |
| 17. „ | 0,0134 | 0,15 Oxalsäure |

Tabelle II. (Versuchsperson B.)

Nach Eingabe von oxalsaurem Kalk.

| | Quantität der Oxalsäure im Harn | Eingeführt |
|---|---|---|
| 1. Tag | 0,0032 | Normale Kost |
| 2. „ | 0,0028 | „ „ |
| 3. „ | 0,0057 | 0,243 oxalsaurer Kalk |
| 4. „ | 0,0096 | 0,243 „ „ |
| 5. „ | 0,0035 | Normale Kost |
| Drei Tage Pause | | „ „ |
| 6. Tag | 0,0118 | 0,739 oxalsaurer Kalk |
| 7. „ | 0,0145 | 0,739 „ „ |
| 8. „ | 0,0057 | Normale Kost |
| 9. „ | 0,0028 | „ „ |

Tabelle III. (Versuchsperson C.)

Nach Eingabe von oxalsaurem Kalk.

| | Quantität der Oxalsäure im Harn | Eingeführt |
|---|---|---|
| 1. Tag | 0,0064 | Normale Kost |
| 2. „ | 0,0045 | „ „ |
| 3. „ | 0,0122 | 0,739 Oxalsaurer Kalk |
| 4. „ | 0,0169 | 0,739 „ „ |
| Zwei Tage Pause | | Normale Kost |
| 5. Tag | Spur | „ „ |

Wenn man im Allgemeinen diese Zahlen betrachtet, so sieht man sofort, dass die mittlere Ausscheidung von Oxalsäure, unter normalen Verhältnissen, bei diesen Untersuchungen immer sehr klein ist, indem sie von Spuren bis zu 6 mg wechselt und, was sehr wichtig ist, dass sie bei jeder Patientin ganz gleichmässig ist.

Frau A. z. B. zeigte unter normalen Verhältnissen 3mal Spuren und einmal 3 mg. Bei der Frau B. waren unter normalen Verhältnissen 3, 2, 3 mg ausgeschieden. Bei Frau C. betrug die Ausscheidung: 6,4 mg, 4,5 mg Spur.

Da alle drei Patientinnen sich in demselben Saal, bei derselben Kost befanden, und ungefähr dieselbe unter der Norm stehende Menge Oxalsäure ausschieden, kann man schliessen, dass die Ursache der geringen Ausscheidung in der Art der Ernährung zu suchen ist, doch sind individuelle Verhältnisse nicht ausgeschlossen.

Man könnte vielleicht glauben, dass die Ursache der niedrigen Zahlen in der angewendeten Methode zu suchen ist; aber einerseits hat Prof. Salkowski dieselbe genau durchgeprüft, anderseits hat derselbe in andern Fällen nach dieser Methode Zahlen erhalten, welche sich den sonst für die Oxalsäure-Ausscheidung angegebenen nahe anschliessen.

Bei dem Individuum A., welches reine Oxalsäure erhielt, ist die Zunahme derselben im Harn sehr gross: schon sehr kleine Mengen 0,02, die 2 Tage hindurch nacheinander eingeführt wurden, ergaben eine Zahl von 19 mg gegenüber den früher nachgewiesenen Spuren, und mit 0,15 kömmt man dann zu 30 mg, während später bei jeder Unterbrechung die Ausscheidung zur Norm zurückkehrt. Man sieht also, dass die kleinen Menge fast in toto resorbirt wurden, während es scheint, dass wenn man die Dosis steigert, man sehr bald zu einer Assimilations-Grenze kommt, über welche hinaus keine Resorption stattfindet.

Bei den Fällen B. C., bei welchen das unlösliche Calciumsalz, von dem 0,243 genau 0,15 Oxalsäure entspricht, zugeführt wurde, bekam man auch mit dreifacher Menge keine solche Zahlen, wie bei dem Fall A; man bekam aber in beiden Fällen eine Ausscheidung, welche die vorher bestehende um das 3—4fache übertraf.

Es scheint mir jedenfalls dass, die angegebenen Zahlen zu folgendem Schluss berechtigen: Die, wenn auch in kleinen Mengen, zugeführte Oxalsäure wird in beträchtlicher Quantität in dem Harn ausgeschieden. — Ihre unlöslichen Salze, speciell des Calciumsalz werden auch, aber in geringerer Menge, vom Organismus absorbirt.

Nach demselben Verfahren untersuchte ich auch zwei der gebräuchlichsten Vegetabilien, nehmlich Spinat und Thee. Da es in der Frage nach der alimentären Oxalurie sehr wichtig ist, zu bestimmen, wie viel Oxalsäure durch die Nahrung eingeführt, und wie viel durch den Harn ausgeschieden wird, schien es mir von einigem Interesse, schon gekochten und zum Essen fertigen Spinat zu untersuchen; ebenso bei dem Thee, von welchem nicht die Blätter, sondern der Aufguss, wie er gewöhnlich bereitet und getrunken wird, untersucht wurde.

100 gr. schon gekochter Spinat ergeben bei andauerndem Trockenen bei 100° 9,428 Trockensubstanz. Dieselbe wurde zerrieben, wieder mit destillirtem Wasser übergossen, ¼ Stunde hindurch gekocht und dann filtrirt.

In dem Filtrat, welches mit der gewönlichen Methode bearbeitet wird, wurde der Gehalt an löslichen oxalsauren Salzen, welche in dem zum Genuss zubereiteten Spinat zurückgeblieben waren, bestimmt.

Die löslichen oxalsaure Salze dieses Gemüses gehen grösstentheils natürlich durch die Bearbeitung in der Küche mit dem Abgiessen des Wasser verloren.

Der Filter-Rückstand wird wieder mit 200 gr. destill. Wasser übergossen, 20 ccm Salzsäure werden zugegeben, man lässt einen ganzen Tag digeriren, dann extrahirt man das Ganze mit Aether. In diesem Falle ist die Aether-Extraction sehr schwer; es ist nothwendig mindestens viermal mit Aether zu extrahiren.

In 100 gr gekochter Spinat = 9,428 trockene Substanz, wurde so Oxalsäure gefunden:

a) in Form löslicher Salze 0,016
b) in Form unlöslicher Salze 0,272

Summa 0,288 = 2,88 %

Abeles ist zu ähnlichen Zahlen gelangt. So fand er in der ersten Bestimmung in 10 gr trockenem Spinat, also in ungefähr derselben Menge, wie ich sie angewendet habe, 0,2977 gr; aber die Vertheilung auf lösliche und unlösliche Salze ist bei ihm eine andere, nehmlich 0,1681 Oxalsäure in Form löslicher Salze, 0,1306 in Form unlöslicher.

Dunlop spricht, ohne diese Differenzirung zu machen, von 3.2 $\frac{0}{00}$ —

Bei unserer Methode, wo die löslichen Salze, welche fast in toto mit dem kochenden Wasser verloren gegangen sind, gar nicht in Betracht kommen, ist die Zahl für die zurückbleibenden unlöslichen Salze verhältnissmässig viel grösser, als bei den anderen Autoren, man kann sagen, fast das Doppelte.

Nach Abeles sind die Mengen löslicher und unlöslicher Salze ungefähr gleich, während wir, nur die letzten in Betracht ziehend, eine Zahl haben, die der von Abeles für das Ganze angegebenen ähnlich ist. Für den Thee wurden 10 gr lufttrockene Blätter gewogen und mit $^1/_2$ Liter kochenden Wassers durch 5 Minuten, wie bei der gewöhnlichen Zubereitung des Thee's, extrahirt und filtrirt; das Filtrat zu 200 ccm concentrirt, und wie bei dem Harn extrahirt. Drei Untersuchungen ergaben

in 10 gr.: 0,0315 = 3,15 $\frac{0}{00}$

„ „ : 0,0321 = 3,21 $\frac{0}{00}$

Die dritte Untersuchung, die mit 50 gr Thee und mit vielmaliger Extrahirung durch Aether ausgeführt wurde, ergab

0,1670 = 3,34 $\frac{0}{00}$

Um sich zu versichern, dass die Menge Aetzkalk, welche nach den Untersuchungen in dem Platintiegel zurückblieb, ein Product des Kalk-Oxalat und keiner anderen Calcium-Verbindung sei, wurde der Niederschlag, welcher nach dem Ausfällen durch Calcium-Clorid und nach der Aussäuerung durch Essigsäure zurückblieb, bei dem Spinat, wie auch bei dem Thee, in dem bei 100° getrockneten Filter gewogen; das Gewicht dieses Präcipitates und das Gewicht des Calcium-Oxyd sollten zueinander in demselben Verhältniss stehen, wie die Molecular-Gewichte des oxalsauren Kalks zum Aetzkalk.

Die Untersuchung ergab keine volle Uebereinstimmung, augenscheinlich weil dem oxalsauren Kalk auch organische Substanz

beigemischt war. So ergaben 0,052 g Niederschlag aus 10 g Thee nur 0,0190 Aetzkalk, während thatsächlich 0,0199 hätten gefunden werden müssen. Daraus geht auch hervor, dass es wichtiger ist, bei der Berechnung der Oxalsäure von der Quantität des Aetzkalks auszugehen, und nicht von der Quantität des oxalsauren Kalks, da dieser eben nicht rein ist.

Die von Dunlop für den Thee-Aufguss angegebene Zahl ist $1{,}7\,\%$, d. h. halb so gross als die von mir gefundene.

Jene von Abeles sind viel grösser, aber nicht mit diesen zu vergleichen, weil sie auf 10 g Thee als trockene Substanz zu beziehen sind.

In der folgenden Tabelle IV sind die Zahlen zusammengestellt, die ich selbst erhielt, indem ich zu der gewöhnlichen Kost eine grosse Menge Spinat und Thee zugab. 20 g Thee entsprechen 0,06 Oxalsäure in der Form von löslichen Salzen, und 333 g gekochter Spinat enthält ungefähr:

0,053 Oxalsäure in löslichen Salzen,
0,894 Oxalsäure in unlöslichen Salzen.

0,947.

In beiden Fällen war die Zunahme der Oxalsäure im Harn sehr gross, ohne dass man dafür eine andere Ursache suchen könnte, als die eingeführte Substanz.

Tabelle IV.

Untersuchungen an mir selbst.

| | Quantität der Oxalsäure im Harn | Eingeführt |
|---|---|---|
| 1. Tag | 0,0144 | Normale Kost |
| 2. „ | 0,0102 | „ „ |
| 3. „ | 0,0393 | 333 g gekochter Spinat |
| 4. „ | 0,0192 | Normale Kost |
| Zwei Tage Pause | | — |
| 5. Tag | 0,0102 | Normale Kost |
| 6. „ | 0,0224 | 20 g Thee |
| 7. „ | 0,0256 | 20 „ „ |
| Zwei Tage Pause | | Normale Kost |
| 8. „ | 0,0123 | „ „ |

Diese Ergebnisse sind ganz verschieden von den Angaben von Abeles, und stimmen auch nicht mit Allem, was Dunlop in Bezug auf den Thee beobachtet hat, obwohl dieser keine Zahlen

angiebt, sondern sich bloss beschränkt, die Anwesenheit oder die Abwesenheit der Oxalsäure festzustellen. Dunlop schildert noch eine Reihe von Untersuchungen, in denen er constatirt, dass die Eingabe von Salzsäure die Ausscheidung der Oxalsäure, d. h. die Absorbirung derselben durch den vergrösserten Säuregehalt des Magensecrets begünstigt, indem dadurch die unlöslichen Salze besser und in grösserer Menge gelöst werden.

Er schliesst mit der Meinung, dass die oxalurische Dyskrasie nichts Anderes sei, wie eine sauere Dyspepsie, dass die erste eine Folge der zweiten sei; die Symptome beider Krankheiten seien unter einem einzigen Bild zu vereinigen.

Ob man in der That die ganze Resorption der Oxalsäure aus dem oxalsauren Kalk auf die Wirkung der Salzsäure des Magensaftes zurückführen kann, erscheint zweifelhaft.

Die ganze Absorption der unlöslichen Salze auf den Säuregehalt des Magensecrets zurückzuführen, erscheint nach den Ausführungen von Abeles nicht gerechtfertigt; er hat sicher nicht Unrecht, wenn er sagt, die Salzsäure des Magensecrets sei so verdünnt, dass bei der bekannten Schwerlöslichkeit des oxalsauren Kalks in verdünnter Salzsäure es unmöglich scheint, sie könne jene Salze lösen, die auch in geringer Menge sehr schwer auf dem Filter durch 4—5 ccm Salzsäure (1,124 D) löslich sind.

Man könnte sich auch denken, dass die Assimilation im Darm bei der Gegenwart von Alkali stattfindet; denn der oxalsaure Kalk wird durch einen Ueberschuss einer Lösung von kohlensaurem Kali oder Natrion bei gewöhnlicher Temperatur unvollständig zersetzt, unter Bildung von oxalsaurem Alkali und kohlensaurem Kalk.

Wenn wir also schliessen wollen, können wir behaupten, dass die löslichen und unlöslichen Salze der Oxalsäure theilweise, die letzten in geringerem Grade, als die ersteren, resorbirt werden, dass sie unter der Form des Kalk-Oxalat im Harn zu finden sind, und dass ihre Mengen, welche in einigen Nahrungsmitteln sich befinden, genügend sind, um eine Zunahme dieser Ausscheidung zu veranlassen.

Zum Schluss gestatte ich mir, Herrn Prof. Salkowski für seine mir stets bereitwilligst ertheilten Rathschläge meinen wärmsten Dank auszusprechen.

## Literatur.

O. Nickel: Experimentelle Beiträge zur genetischen Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Ztschr. f. physiol. Anat. XI, S. 186.

E. Salkowski: Ueber ein neues Verfahren zur Bestimmung der Oxalsäure im Harn. Centralbl. f. d. med. W., 1899, No. 16.

Abeles: Ueber alimentäre Oxalurie. Wiener klin. Woch., 1892, No. 19.

Craufurd Dunlop: The Journal of Pathology and Bacteriology, 1896.

Jacksch: Klinische Diagnostik innerer Krankheiten. Wien 1889.

Cantani: Die Oxalurie. Deutsch von Hahn. Berlin 1880.

Fürbringer: Deutsches Archiv für klin. Med., 1876.

Neubauer und Vogel: 10. Auflage bearbeitet von Huppert. 1898.

Gaglio: Archiv für exp. Path., Bd. XXII, 1897.

Pohl: Archiv für exp. Path., 1896.

Wesley-Mills: Ueber die Ausscheidung der Oxalsäure durch den Harn. Dieses Archiv, Bd. 99, S. 305.

Lüthje: Zur physiologischen Bedeutung der Oxalsäure. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35, Heft 3 u. 4.

# X.

## Ueber Leber-Lymphome bei Infections-Krankheiten.

(Aus der anatomischen Anstalt des allgemeinen städtischen Krankenhauses im Friedrichshain. Prosector Prof. Dr. Hansemann.)

Von

Dr. Bernhard Marcuse.

Lymphome der Leber hat zuerst Virchow[1]) bei Leukaemie beschrieben und sie in der mikroskopischen Structur mit den Milzfollikeln verglichen. Friedreich[2]) fand Leber-Lymphome gleichfalls bei Leukaemie, ferner zuerst in einem Falle von Abdominal-Typhus, und zwar „in den gröberen Zügen des Zwischenstroma" der Leber; in einem gleichzeitig veröffentlichten zweiten Falle von Typhus fand er Lymphome in der Nierenrinde. Wagner[3]) hat alsdann an einigen Fällen von Typhus und Scharlach, sowie an einem Falle von Variola die Lymphome der Leber als häufigen Befund beschrieben. Aus ihrem Fehlen in einem Falle von abgelaufenem Typhus, der 2½ Monate nach Beginn der Erkrankung zur Section kam, schliesst er (Bd. II, S. 103), dass sie „ohne Spuren des früheren Sitzes (Narben)" verschwunden sind. Dass sie da waren, nimmt er als wahrscheinlich an.

Granier[4]) fand Leber-Lymphome bei Typhus abdominalis, Thyphus exanthematicus, Puerperalfieber, sowie endlich in einer Leber mit Schnürfurche bei Emphysen der Lungen und anderen chronischen Veränderungen.

Makroskopisch lagen diese Lymphome in fast allen beschriebenen Fällen an der Grenze des Sichtbaren. Ein grösseres, erbsengrosses „von blass-weisslicher Farbe, nicht prominent, noch eingesunken an der Oberfläche," fand sich neben solchen, die von der Grösse eines normalen Leberacinus waren, in dem ersten Leukaemie-Falle von Virchow (1847); auch in der Niere fanden sich bei einem anderen Leukaemie-Falle (dieses Archiv, Bd. V) grosse, markige Stellen von lymphomatösem Bau. Viel grössere

rundliche, prominente Knoten, die sich mikroskopisch als Lymphome erwiesen und neben kleineren bei Leukaemie in der Niere vorkamen, bildet Virchow[5]) in den Geschwülsten ab.

Das Vorkommen der grossen Tumoren erscheint, trotzdem hier nicht weiter auf Leukaemie eingegangen werden kann, erwähnenswerth. Denn die Identität dieser grossen, zweifellos tumor-artigen Bildungen mit den kleinen in der Leber rechtfertigt auch für diese den Namen „Lymphome", der übrigens auch wegen der Aehnlichkeit dieser mit anderen Neubildungen, Tuberkeln, Syphilomen, Krebsmetastasen u. s. w. gut begründet ist.

Eine scharfe Definition des Begriffes „Lymphom" giebt Virchow in den Geschwülsten (Bd. II, S. 557). Charakteristisch ist allein die Zusammensetzung aus dichtgedrängten, einkernigen Rundzellen, „Lymphzellen, welche in mehr oder weniger grossen Haufen in einem feinen Netz (Reticulum) von bindegewebigen Elementen enthalten sind." Nicht maassgebend bei der Vergleichung mit den normalen Lymphdrüsen sind deren Beziehungen zu den Lymphgefässen und die „multiple Anordnung der einzelnen Abschnitte." Aehnliches führt Cohnheim[6]) aus.

Auch die Gestalt der Neubildung ist nicht maassgebend. Während es sich in dem ersten Falle Virchow's (1847) um „leicht, ohne Zerreissung des Parenchyms los zu lösende Körnchen" handelte, und ebenso in dem zweiten Typhus-Falle Friedreich's die Körner aus der Nierenrinde „leicht mit der Messerspitze herauszuheben" waren, so beschreibt Virchow später auch streifige Leberheerde bei Leukaemie; Wagner schildert die Lymphome als rund, länglich rund, aber zum Theil auch als unregelmässig; Böttcher[7]) führt aus, dass die Körner in einer leukaemischen Leber mit Strängen zusammenhingen, die den verdickten Gefässen entsprechen. Dass ein solcher Zusammenhang mit den Pfortader-Ausbreitungen und den Gallengängen, nicht aber mit den Lebervenen besteht, dass die Lymphome wesentlich interacinös sitzen und sich im normalen interstitiellen Lebergewebe entwickeln, wird verschiedentlich dargelegt; daneben werden allerdings, so in der Arbeit Granier's, Lymphome beschrieben, die „in grösserer Entfernung von den Gefässen, im eigentlichen Parenchym" sitzen.

Die Frage, inwieweit mikroskopische Leberlymphome etwas Pathologisches sind, discutirt zuerst J. Arnold[8]). Dass im normalen interacinösen Lebergewebe „bei Kindern die Fasern deutlicher, die Bindegewebskörperchen reichlicher entwickelt" sind, erwähnt schon Wagner[9]). Arnold fand bei plötzlich gestorbenen Kindern und jugendlichen Individuen ähnliche Verhältnisse in der Leber, wie bei Kaninchen und Hunden, „wo fast regelmässig in den interacinösen Gewebszügen um die Gallengänge herum Anhäufungen von rundlichen Zellen liegen, die nicht selten durch ihre ziemlich deutliche Begrenzung und die rundliche Form als kleinere und grössere Knötchen sich darstellen." In späteren Lebensjahren zeigten sich individuelle Verschiedenheiten in Bezug auf Vorkommen und Menge dieses lymphomatösen Gewebes, „nur in den spätesten Lebensjahren" fehlten die Knötchen ganz. Verschiedene Pigmentirungen in den Knötchen sieht Arnold als Beweis ihrer Beziehungen zum Lymphgefäss-System und ihrer Bedeutung als „kleinster lymphatischer Organe" an.

Gleichzeitig aber bestätigt Arnold die Vermehrung dieser Knötchen bei Typhus und Scharlach und erwähnt — so weit ich sehe, zuerst — ihr Vorkommen bei Masern und „in einigen Fällen von croupöser und diphtherischer Affection des Kehlkopfes bei gleichzeitiger Schwellung der Darmfollikel und der mesenterialen Drüsen".

Auf die Häufigkeit dieser Schwellung des folliculären Apparates im Darm und der Lymphdrüsen verschiedener Regionen des Körperstammes bei diphtherischen Affectionen hat R. Mayer[10]) hingewiesen.

Gleichzeitiges Vorkommen von Nieren- und Leberlymphomen mit der Vergrösserung aller Lymphdrüsen des Körpers und der Schwellung eines Theiles der Solitärfollikel im Darm beschreibt zuerst Roter[11]) bei einem Falle recidivirender Diphtherie.

Schwellungen des folliculären Apparates im Darm bei Scharlach erwähnen Biermer[12]) (1860) und Wynne-Foot[13]) (1873).

In neuerer Zeit fanden die beim Abdominal-Typhus vorkommenden Leberlymphome in den die Bedeutung des Typhusbacillus behandelnden Arbeiten mehrfach Berücksichtigung.

Gaffky[14]) wies bei den 13 Lebern von Typhusleichen, die er darauf prüfte, stets Typhusbacillen in den Capillaren nach, aber nur einmal Bacillen zwischen den Zellen eines Leber-Lymphoms. Fränkel und Simmonds[15]) untersuchten in 15 Fällen die Leber von Typhusleichen; sie fanden darin stets eine Veränderung des interstitiellen Gewebes, entweder eine kleinzellige diffuse Infiltration oder heerdförmige Lymphome, in diesen aber nur einmal ein „mit Bacillen verpfropftes Gefäss", das sie abbilden.

Sie beschreiben neben den typisch gebauten lymphomatösen Heerden in der Leber solche, die aus „weniger dichtstehenden Rundzellen-Anhäufungen" und vorwiegend aus schlecht sich färbenden Leberzellenresten" bestehen, und drittens coagulationsnekrotische rundliche Heerde aus nicht mehr färbbarem Zerfallsmaterial, die den Namen Lymphome nicht verdienen. Aus dem Vorkommen dieser Formen neben einander schliessen sie, dass „es sich ursprünglich um kleine circumscripte Degenerations-Heerde handelt, dass dann später erst durch reactive Vorgänge eine Anhäufung von Rundzellen in den nekrotischen Partien stattfindet".

Auch bei einem Kaninchen, das weniger als 24 Stunden nach der Injection von Thyphusbacillen-Cultur in eine Ohrvene starb, fanden sie „strangartige Zellen-Anhäufungen" um kleine Gefässe und Gallengänge, ohne dass diese Anhäufungen aber auf Gefässe mit Typhusbacillen beschränkt waren. Den causalen Zusammenhang der Lymphome und der Typhusbacillen in der Leber lassen sie ebenso dahingestellt, wie Gaffky in der oben citirten Arbeit. Cygnaeus[16]) fand bei einem mit Kartoffelculturen von Typhusbacillen gefütterten Kaninchen (Fall 24) die Leberzellen in den peripheren Theilen der Acini durch „eine feinkörnige Masse ersetzt", in der neben gut gefärbten kleinen Zellen und Kernen auch „Bacillengruppen sich fanden, denen ähnlich, die in der Milz vorkamen". In anderen Fällen fand er lymphom-artige Gebilde ohne Bacillen in der Leber inficirter Kaninchen. Ganz allgemein fand er Lymphome in den Fällen, „wo die Thiere längere Zeit unter Einwirkung der Thyphusbacillen waren, während in den Fällen, wo der Tod kürzere Zeit nach der Inoculation eintrat, keine Lymphom-Bildungen gefunden wurden". Sowohl aus der Beschreibung, wie aus der

Abbildung geht hervor, dass es sich in dem erwähnten, Bacillen enthaltenden Heerde um eine der bei Fränkel und Simmonds beschriebenen Formen von Nekrose handelt. W. Reed[17]) beschreibt ebensolche nekrotische Heerde in der Kaninchenleber nach Injection von Typhusbacillen und bestreitet, dass dies Lymphome sind.

Vor der Verwechslung mit Lymphomen warnt schon 1874 Weigert[18]) bei Beschreibung miliarer Heerde in der Pockenleber, die aus „kernlosen, unregelmässig geformten Massen mit „zoogloea-artigen Kokkenhaufen" bestanden, indem er hervorhebt, dass diese Heerde zu den von Wagner beschriebenen lymphoiden Wucherungen keine Beziehung haben.

Der Leber-Befund bei Diphtherie wird näher von Oertel[19]) dargelegt. In den sieben darauf untersuchten acut verlaufenen Fällen von Diphtherie fand er, neben oberflächlichen Blutungen unter dem peritonaealen Ueberzuge der Leber constant „die heerdweise Ansammlung von Leukocyten (— nach der Abbildung handelt es sich um einkernige Rundzellen —) im subperitonaealen und subportalen Bindegewebe." „Nirgends kam es dabei zur Bildung nekrotischer Heerde oder zu hyaliner Degeneration von Zellen und Gefässen."

In den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie und Histologie werden die Lymphome der Leber meist kurz auf Grund der älteren Arbeiten behandelt; Rindfleisch[20]) erklärt die leukaemischen Lymphome durch Auswanderung von Rundzellen aus den Gefässen, und lässt die durch diese Rundzellen „von den Gefässen abgedrängten Leberzellen atrophisch zu Grunde gehen." Ribbert[21]) lässt die Zahl der ausgewanderten Elemente in der Leber noch durch Proliferation zunehmen. In den älteren Arbeiten gilt allgemein das präformirte portale oder interstitielle Bindegewebe als Matrix der Lymphome; Granier hebt hervor, dass er vergeblich nach die Gefässwand durchsetzenden Zellen gesucht habe.

Kaufmann[22]) erwähnt, dass man bei Typhus häufig seltener bei anderen Infectionskrankheiten kleine, bacillenhaltige Leukocytome findet."

Endlich sind die LeberLymphome auf der vorjährigen Naturforscher-Versammlung in Düsseldorf[23]) zur Sprache gekommen

im Anschluss an zwei Fälle von Skorbut, bei denen Hansemann sie fand, ohne, — entsprechend dem sonstigen Sections-Befunde —, deshalb eine Zugehörigkeit dieser beiden Fälle zur Leukaemie zuzugeben. Diese Auffassung der Lymphome als nicht maassgebend für die Diagnose Leukaemie wurde allgemein getheilt, und von mehreren Seiten (Lubarsch, Simmonds, Hansemann) wurde das Vorkommen von Leber-Lymphomen bei verschiedenen Infectionskrankheiten hervorgehoben.

Ich habe im Wintersemester 1898/99 eine Reihe von Scharlach-, Masern-, Diphtherie-Fällen, sowie einige Typhus-Fälle und eine Anzahl verschiedener anderer Infections-Krankheiten auf Anregung von Herrn Prof. Hansemann auf Leberlymphome untersucht, und will unter Verwerthung von 114 Fällen hier über die Resultate berichten. Eine Auswahl bestimmter Lebern zur mikroskopischen Untersuchung war unmöglich. Denn die Leberlymphome waren makroskopisch erstens wegen ihrer geringen Grösse, zweitens wegen der fast stets vorhandenen trüben Schwellung des Leber-Parenchyms, welche feinere Farbenunterschiede verwischt, kaum je sicher erkennbar. So wurden denn von allen einschlägigen Sections-Fällen zwei oder drei Leberstücke an Mikrotomschnitten untersucht; die Schnitte wurden gewöhnlich mit Haematoxylin-Eosin, einige auch nach van Gieson gefärbt, soweit nicht bestimmte Zwecke andere Färbungen nöthig machten.

Die Häufigkeit des Vorkommens der Lymphome legt die folgende Tabelle (S. 192) dar.

Was die unter No. III der Tabelle aufgeführten Fälle betrifft, so lässt der Leber-Befund bei ihnen nicht die Deutung als pathologische Veränderung zu. Kleine Rundzellen-Anhäufungen sind in jeder menschlichen Leber, auch bei älteren Individuen, im Gewebe der Glisson'schen Kapsel hier und da eingestreut; man findet sie auch dort, wo keine Infectionskrankheit den Tod herbeiführte oder ihm kürzere oder längere Zeit voranging. Ganz ausschliessen lässt sich die letzte Eventualität allerdings wohl nur selten. Die in Spalte I und II aufgeführten Fälle müssen demgegenüber als solche mit pathologischer Leber-Veränderung gelten. Unter „grossen“ Leberlymphomen sind hier Bildungen mit einem mittleren Durchmesser von ca. 200—300 μ

| Krankheit | Zahl der Fälle | I<br>Zahlreiche relativ grosse Leber-lymphome | II<br>Zahlreiche kleine u. einzelne grössere Leber-lymphome | III<br>Kleine, stellenweise auftretende interstitielle Rundzellen-Anhäufungen | IV<br>Unveränderte interstitielle Gewebe | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Thyphus abd. | 5 | — | 2* | 3 | — | — |
| Scharlach und Scharlach-Diphtherie | 25 (+4) | 5†† (+2) | 11 (+2) | 6 | 3 | Eingeklammerte Fälle = Scharlach einige Zeit ante exit. dieser durch andere Krankheit, s. später. |
| Masern und Masern-Croup | 16 | 1 | 4 | 3 | 8 | Hierbei 5 Mal diphth. Beläge u. Ulcerationen, 7 Mal croupöse Beläge der Halsorgane. |
| Diphtherie | 48 | 11** | 19†† | 9 | 7 | Ausserdem 2 Fälle mit Leber-Tuberkeln. |
| Pneumonia fibrinosa | 6 | — | 1 | 4 | — | Ausserdem in 1 Falle Cirrhos. hepat. incip. |
| Erysipel | 3 | 1 | — | 2 | — | — |
| Endocarditis maligna. ulcerosa | 3 | 1*** | 1 | 1 | — | — |
| Furunculosis | 1 | — | — | — | 1 | — |
| Sepsis puerp. | 1 | — | — | 1 | — | — |

† Ausser den hier aufgeführten 112 Fällen werden im Folgenden noch 2 weitere Fälle (Scharlach, längere Zeit ante exit.) benutzt werden.

†† In je einem dieser Fälle neben den Lymphomen nekrotische Heerde in der Leber.

* In diesen beiden Fällen ausserdem nekrotische Leber-Heerde.

** In einem dieser Fälle Diphtherie nach abgelaufenen Masern.

*** Unmittelbar nach Diphtherie.

verstanden, also Lymphome, die hinter den bei Leukaemie vorkommenden an Grösse noch weit zurückstehen. Massgebend für die Eintheilung in die Gruppe I und II war vor allem die Zahl der Lymphome. In Gruppe I sind nur solche Fälle untergebracht, wo zahlreiche und grosse, schon bei schwacher Vergrösserung auffallende Lymphome da waren, in Gruppe II solche Fälle, wo neben einzelnen, grösseren zahlreiche, kleine Rundzellen-Anhäufungen sich fanden.

Dass es sich bei den Leberlymphomen, soweit sie in grösserer Menge und Ausdehnung vorkommen, um pathologische Bildungen, die von dem Krankheits-Process abhängig sind, und nicht um einen wesentlich an das Lebensalter des Individuums gebundenen, normalen Befund handelt, das zeigt zunächst der Vergleich der Häufigkeit ihres Vorkommens bei verschiedenen Infections-Krankheiten, die sämmtlich im gleichen Verhältniss wesentlich Kinder von weniger als 10 Jahren betrafen: Bei Diphtherie und bei Scharlach sind die Lymphome viel häufiger als bei Masern, selbst wenn man unter der Rubrik Masern Fälle mitzählt, die klinisch als Masern begannen, anatomisch aber ulceröse und diphtherische Entzündungen der Hals- und Rachen-Organe aufwiesen. Sodann aber finden sich gerade unter den negativen Fällen und unter den zu Gruppe III gehörigen solche von Kindern jüngsten Lebensalters, während in den Lebern Erwachsener bisweilen Lymphome gefunden wurden.

Um einige Beispiele anzuführen, — die Aufführung des ganzen Materiales wäre zu langwierig —, so findet sich unter den fünf jüngsten Diphtherie-Fällen bei Kindern von 8 Monaten bis zu einem Jahre nur eine in Gruppe II gehörige Leber; die vier anderen zeigten so geringe Veränderungen, dass sie zu Gruppe III gerechnet werden mussten; die negativen Masern-Fälle betreffen Kinder von 9 Monaten bis zu 4 Jahren, der negative Fall von Furunculosis (+ Perilymphangitis + Bronchopneumonia multiplex) betrifft ein 22 Tage altes Kind. Bei den beiden einzigen Erwachsenen, die an Diphtherie starben und 25 bez. 30 Jahre alt waren, bestanden demgegenüber Leber-Lymphome von mittlerer Grösse, der positive Erysipel-Fall betrifft einen 22-jährigen Mann, der in Gruppe II aufgeführte Fall von maligner

Endocarditis ein 26-jähriges Individuum, der ebenda aufgeführte Pneumonie-Fall ein 30-jähriges.

Die in Gruppe II aufgeführten Typhus-Fälle, die allerdings eine besondere Stellung einnehmen, betreffen gleichfalls Erwachsene von 26, bezw. 21 Jahren.

Demnach kann, wenn auch der grössere Zellreichthum des interstitiellen Lebergewebes bei Kindern zuzugeben ist, doch nicht allein das Lebensalter für das Auftreten der Leber-Lymphome als maassgebend betrachtet werden. Kleinste Anhäufungen von Lymphzellen müssen als normaler Befund gelten, auch vereinzelte grössere Bildungen können bei Kindern noch nicht als pathologische Veränderung angesehen werden, obschon es schwierig ist, hier die richtige Grenze zu finden. Jedenfalls aber liegt kein Grund vor, ausgedehnte und zahlreiche Lymphome, gleichviel in welchem Lebensalter sie sich finden, als normalen Befund anzusehen. Arnold, der zuerst auf die Bedeutung des Lebensalters für die Beurtheilung dieser Verhältnisse hinwies, giebt, wie erwähnt, doch die Vermehrnng und Vergrösserung der normal vorkommenden kleinsten Knötchen bei den verschiedensten Infections-Krankheiten zu.

Was die Zeit betrifft, in welcher die Leber-Lymphome entstehen, so fanden sich Lymphome der Gruppe I schon bei Kindern, die am zweiten bezw. am dritten Tage nach Ausbruch eines Scharlach-Exanthems gestorben waren, ebenso bestanden die Lymphome in voller Ausbildung schon am 3. bis 5. Tage nach Beginn einer Diphtherie. Sowohl bei Scharlach, wie bei Diphtherie blieben sie nachweislich ziemlich lange unverändert in Grösse und Bau bestehen. Bei Diphtherie fanden sich noch am 26., 32., 39. Krankheits-Tage unveränderte, ausgedehnte Leber-Lymphome. Andererseits fehlten die Lymphome bei allen erwähnten Krankheitsformen in einigen Fällen auch auf der Höhe des Krankheits-Processes; so zeigte einer der zu Gruppe III gehörigen negativen Typhusfälle noch Geschwüre im Ileum; bei negativen Diphtherie-Fällen bestanden noch dicke fibrinöse Beläge der Halsorgane; negative Scharlachfälle stammten aus der zweiten Krankheits-Woche. Ueber das weitere Schicksal der Lymphome in der Leber geben einige Fälle Aufschluss, in denen die Individuen kürzere oder längere Zeit vor ihrem in Folge anderer, neuer

Erkrankungen erfolgten Tode Scharlach durchgemacht hatten. Vier dieser Fälle sind in der Tabelle in Klammern unter Scharlach mit aufgeführt. Am wichtigsten erscheint hier ein Fall (1899 Sect.-Prot. 243), wo drei Monate nach abgelaufenem Scharlach starke rachitische Skoliose, Lungen-Atelectase und Hydrocephalus int. bei einem 2jährigen Kinde ad exitum führten. Hier waren in der Leber noch zahlreiche, grosse, typisch gebaute Lymphome vorhanden.

Weniger eindeutig sind drei Fälle, in denen nach überstandenem Scharlach Masern oder Croup auftraten, da ja auch bei diesen Krankheiten Leber-Lymphome vorkommen.

In einem dieser Fälle fanden sich wohlausgebildete, grosse und zahlreiche Leber-Lymphome, die beiden anderen zeigten Zustände in der Leber, die wohl als Rückbildungs-Formen von Lymphomen zu deuten sind. Ich erwähne schon hier, dass in den als Lymphome bezeichneten Gebilden nirgends Zellnekrosen gefunden wurden, und dass ich nekrotische Heerde, die sich verschiedentlich in der Leber fanden und die später erörtert werden sollen, weder als Anfangs- noch als Endformen der Lymphome ansehen kann. Der Befund in den als Rückbildungsformen aufgefassten Gebilden war charakterisirt durch die geringere Zahl von Lymphocyten in diesen, durch die inselförmige Anordnung des Gewebes zwischen den Leberacinis, durch die Grösse der einzelnen Inseln und ihre Zusammensetzung aus zahlreichen, länglichen Zellen mit spindelförmigem Kerne und aus reichlichen Bindegewebsfasern. Die Rundzellen fanden sich nur noch vereinzelt, sie waren irgendwie, jedenfalls nicht durch nekrobiotische oder nekrotische Processe, zum grössten Theil verschwunden; dass sie überhaupt vorhanden waren, lässt sich aus der Gestaltung und Grösse der zurückgebliebenen Heerde schliessen. Mit ihrem Verschwinden scheint eine Wucherung der spindligen Zellen des präformirten Bindegewebes einzutreten.

In diesem Sinne ist auch der Befund bei einem 47jährigen, an Pneumonie gestorbenen Manne zu deuten, der 5 Jahre ante exitum Scharlach durchgemacht hatte. Auch hier war das interstitielle Leber-Bindegewebe in grösseren Inseln angeordnet, die aus Spindelzellen und Fasern bestanden. Das interstitielle Gewebe war zweifellos vermehrt, die Anordnung aber durchaus

nicht zugförmig, wie bei beginnender Cirrhose; vielmehr entsprachen die Inseln ihrer Gestalt und ihrer Lage nach ganz den Lymphomen frischer Scharlach-Fälle.

Ein anderer Fall, wo drei Jahre nach überstandenem Scharlach Endocarditis verrucosa ad exitum führte, zeigte in dem in gewöhnlicher Menge vorhandenen interstitiellen Lebergewebe nur stellenweise Vermehrung der Zellen mit runden und spindligen Kernen. Hier kann man nicht von einer deutlichen Rückbildungs-Form sprechen; aber alle Scharlach-Fälle zeigen eben nicht so ausgedehnte Lymphome; die in Gruppe II zusammengefassten Fälle enthalten meist kleine Gebilde, deren Grösse diejenige der normalen Bindegewebs-Inseln des Lebergewebes kaum überschreitet.

Der lange Bestand der lymphomatösen Wucherung, ihr Vorhandensein in abgelaufenen Fällen, die durch eine neue, besondere Erkrankung ad exitum kamen, beweist ebenso, wie die Rückbildungs-Formen, dass es nicht immer nur die schwersten, tödtlichen Fälle von Diphtherie und Scharlach sind, in denen sich Leber-Lymphome finden. Auch bei Vergleichung der Sections-Befunde lässt sich nirgends, weder bei den Scharlach-, noch den Diphtherie-, noch den sonstigen Fällen, ein Unterschied des gesammten anatomischen Verhaltens in den mit Lymphomen der Leber verbundenen Fällen gegenüber den anderen Fällen finden. So waren auch septische Scharlach-Fälle in Bezug auf den Leber-Befund negativ. Von 6 mit haemorhagischer Nephritis complicirten Scharlach-Fällen waren zwei völlig negativ.

Unter den Diphtherie-Fällen sind zwei analoge mit aufgeführt, die unter den Belägen der Halsorgane tiefgreifend ausgedehnte Haemorrhagien, sowie multiple Blutungen in verschiedenen serösen Häuten und Schleimhäuten aufwiesen. In Bezug auf den Leber-Befund unterscheiden sie sich, der eine gehört zu Gruppe II, der andere zu Gruppe III der Tabelle. Auch bei den nur mit Nephritis haemorhagica complicirten Diphtherie-Fällen finden sich alle verschiedenen Leber-Befunde.

Ebenso wenig wie mit der Neigung zu Haemorrhagien besteht ein Zusammenhang des Auftretens der Leber-Lymphome mit Schwellungen des folliculären Apparates des Darmes. Das häufige gleichzeitige Vorkommen erklärt sich nur aus der Häufigkeit jeder einzelnen dieser Veränderungen sowohl bei Scharlach,

als bei Diphtherie. Im Einzelnen findet man aber auch Fälle mit starker Schwellung der Darmfollikel ohne Leber-Lymphome, und umgekehrt Fälle mit ausgedehnten Leber-Lymphomen ohne Follikel-Schwellung im Darm. Im Ganzen sind die Follikel-Schwellungen im Darme häufiger als die Leber-Lymphome. Von 47 Diphtherie-Fällen zeigten 36, von 25 Scharlach-Fällen 14, von 16 Masern-Fällen 10 diese Veränderung des Darmes, dabei waren bald die Solitärfollikel des Dünndarms, bald die des Dickdarms, bald die Peyer'schen Haufen wesentlich betheiligt, oft auch alle erwähnten Gebilde gleichzeitig hyperplastisch. Ebenso häufig wurde eine Vergrösserung der mesenterialen Lymphdrüsen constatirt, die im Ganzen mit der Follikel-Schwellung im Darme, aber nicht mit dem Vorkommen der Lymphome zusammenfiel.

Nach diesen Mittheilungen über das Vorkommen der Leber-Lymphome mögen einige Ausführungen über ihre Lage, ihren Bau, ihre Gestalt und andere Eigenschaften folgen.

Was die Lage betrifft, so sitzen die Lymphome zunächst interacinös, das Gebiet der Vena centralis bleibt stets frei; in Fällen mit sehr ausgedehnter lymphomatöser Wucherung trifft man auch zwischen Centralvene und interacinösem Gewebe kleinere Lymphom-Heerde, die, wie sich auf Serienschnitten nachweisen lässt, doch mit dem portalen Gewebe zusammenhängen. Im Ganzen bildet das lymphomatöse Gewebe Hohlcylinder um die Gallengänge und die Pfortaderäste, deren Adventitia von einkernigen Rundzellen infiltrirt erscheint. Dabei ist in den ausgeprägten Fällen alles interstitielle Bindegewebe durch lymphomatöses Gewebe ersetzt, nur in den gröbsten Zügen der Capsula Glissonii finden sich Stellen von unverändertem Bau aus Bindegewebsfasern. Während die lymphomatöse Wucherung auch bei grösseren Gallengängen bis an die Basalmembran des Epithels vordringt, bildet an den Gefässen, namentlich an den Arterien, bisweilen aber auch an stärkeren Pfortaderästen die Media die Grenze des Vordringens; überhaupt folgt die lymphomatöse Wucherung wesentlich den Gallengängen, in zweiter Reihe den Pfortaderästen, aber nicht den Aesten der Arteria hepatica.

An Theilungsstellen dieser Canäle, wo zwei Hohlcylinder lymphomatösen Gewebes zusammentreffen, finden sich knotenförmige Verdickungen: Lymphome. Im übrigen ist die Dicke

der die erwähnten Canäle umschliessenden Hohlcylinder auf weitere Strecken eine gleichmässige. An kleineren Heerden kann man auf Serienschnitten verfolgen, wie diese Hohlcylinder schliesslich im Lebergewebe endigen. Immer kleinere Inseln lymphomatösen Gewebes entsprechen dem Querschnitt des Cylinders, Gefässe mit besonderer Wandung sind in diesen Heerden nicht mehr enthalten; ihre Gestalt ist oft zackig; schliesslich, nach vielleicht 20 Schnitten von 15 μ weisen nur noch einige zwischen den Leberzellen liegende Rundzellen auf die Lage des lymphomatösen Gewebes in den vorhergehenden Schnitten. Das sind die kleinen Heerde, die man mitten zwischen den Leberzellenreihen und anscheinend ohne Zusammenhang mit dem portalen Gewebe in einzelnen Schnitten antrifft. Was den peritonealen Ueberzug der Leber betrifft, so besteht das Gewebe der Glisson'schen Kapsel auch in Fällen mit sehr starker Lymphom-Bildung in seinen äusseren Theilen stets aus parallelen Lagen rein faserigen Gewebes. Erst unter einer mehr oder minder dicken Schicht dieses Gewebes liegt eine meist dünne Lage mit Infiltration lymphoïder Zellen, und auf diese folgen ohne scharfe Grenze die Leberzellen. Da, wo die Glisson'sche Kapsel Fortsätze ins Innere der Lebersubstanz schickt, liegen häufig stärkere, lymphomartige Anhäufungen der erwähnten Zellen. Im ganzen durchsetzt die lymphomatöse Wucherung die Leber gleichmässig in ihren verschiedenen Abschnitten, so dass man also an Schnitten, welche von verschiedenen Stücken einer Leber genommen sind, wesentlich gleiche Bilder erhält.

In ihrem Bau entsprechen die Lymphome der oben gegebenen Definition Virchow's. Verschiedenheiten ergeben sich namentlich in Bezug auf die Deutlichkeit des Bindegewebsgerüstes, die von der Dichtigkeit der Rundzellen-Anhäufung abhängt. Zwischen den charakteristischen Rundzellen mit nur einem, relativ grossen Kern treten bisweilen Zellen mit spindligem Kern hervor, die, wie erwähnt, bei Rückbildung der Lymphome sich zu vermehren scheinen. Doch soll nicht etwa behauptet werden, dass sich hier Lymphzellen in Spindelzellen verwandeln.

Gegen die angrenzenden Leberzellen sind die Lymphome fast nie scharf abgegrenzt; die Rundzellen dringen vielmehr zwischen den Leberzellen-Säulen vielfach auf kurze Strecken vor,

sodass bisweilen am Rande der Lymphome einzelne Leberzellen isolirt zu sein scheinen. Nekrotische Leberzellen kommen dagegen nicht in den eigentlichen Lymphomen vor, wohl aber in anderen heerdförmigen Gebilden, die sich neben Lymphomen in Lebern von Typhus-Fällen, aber auch bei Scharlach und Diphtherie finden.

Da auch diese Heerde mit den Lymphomen in Beziehung gebracht worden sind, so müssen sie hier erwähnt werden. Unter den in der Tabelle zusammengestellten Fälle fanden sie sich zweimal bei Typhus, einmal bei Diphtherie, einmal bei Scharlach. Ausserdem verfügt Herr Prof. Hansemann über drei Lebern von Scharlach-Fällen (Sammlung des Krankenhauses im Friedrichshain 1895, No. 342 und No. 343, 1897 No. 111) bei denen sich derartige Heerde makroskopisch fanden. Es handelt sich dabei um schon makroskopisch erkennbare, weissliche Knötchen, deren Bau erst durch die mikroskopische Untersuchung klar wurde. Bakterien wurden in ihnen nicht gefunden. Diese Heerde entsprechen offenbar den oben erwähnten, von Fränkel und Simmonds, sowie von Cygnaeus in Typhuslebern gefundenen, nekrotischen Heerden. Sie haben meist, so in den Typhus-Fällen, rundliche Gestalt, hängen mit dem Gewebe der Glisson'schen Kapsel nicht zusammen, sitzen vielmehr intraacinös, und nehmen z. B. in dem von mir untersuchten Diphtherie-Falle regelmässig die Centra der Acini ein, während sie in den anderen Fällen hier und da unregelmässig verstreut mitten zwischen den Leberzellen-Säulen liegen. Das normale interstitielle Leber-Bindegewebe ist neben ihnen vorhanden und oft von typisch gebauten Lymphomen eingenommen, sodass man beide Bildungen neben einander sieht. Das Lebergewebe ist an der Stelle ihres Sitzes offenbar untergegangen; man findet inmitten der körnigen, von mehr oder minder zahlreichen, mehrkernigen und oft im Zerfall begriffenen Rundzellen durchsetzten Masse, die diese Heerde bildet, mehr oder minder häufige, mit Eosin hellroth gefärbte, kernlose Schollen; die eckige Form dieser Schollen, oft auch noch ihre Zusammenfügung zu Balken beweisen, dass es sich um nekrotische Leberzellen handelt. Ein Bindegewebsgerüst ist in diesen Heerden nicht nachweisbar, die Zahl der Rundzellen in ihnen ist verschieden, die Kerne der

Rundzellen oft mehrfach und von ungleichmässiger Gestalt, so bisweilen sichelförmig gebogen, dabei auch kleiner, als die Kerne der Lymphomzellen. In dem erwähnten Diphtherie-Falle sind diese nekrotischen Heerde von Haemorrhagien durchsetzt. Bakterien fanden sich nicht darin, auch nicht bei einem Typhus-Falle, wo zahlreiche Typhusbacillen in den Lebercapillaren durch die Färbung dargestellt werden konnten.

Gleichviel, welche Bedeutung diesen Heerden zukommt, mit den Lymphomen haben sie wegen ihrer Lage, ihrer Zellen, ihrer Beziehungen zum Lebergewebe nichts zu thun; dass sie verschiedene Entwicklungsstufen einer Veränderung darstellen, wie das Fränkel und Simmonds annehmen, erscheint nach den dargelegten Befunden ausgeschlossen; auch sind sie zweifellos von den älteren Autoren bei deren Beschreibung von Leber-Lymphomen nicht gemeint worden.

Ueber den Ursprung der Rundzellen in den Lymphomen lässt sich nichts Bestimmtes sagen. Immerhin scheint die Thatsache bemerkenswerth, dass die Lymphwege der Leber mit den Gallengängen und in der Wand der Pfortaderäste verlaufen, also gerade da, wo die Lymphome vorzugsweise liegen und von wo sie sich ausbreiten. Dabei ist der Zusammenhang mit Blutveränderungen, der bei der Leukaemie am nächsten liegt, auch bei den Infections-Krankheiten, die ja vielfach mit Leukocytose verbunden sind, wahrscheinlich.

Fasse ich die angeführten Thatsachen und Ausführungen zusammen, so ergiebt sich Folgendes: Lymphome der Leber sind häufig bei Diphtherie und Scharlach, nach den bezüglichen Untersuchungen Anderer auch bei Typhus. Seltener sind sie bei Masern, Pneumonie und anderen Infections-Krankheiten.

Der Gehalt des normalen interstitiellen Leberbindegewebes an Rundzellen ist zwar im Kindesalter grösser, als bei Erwachsenen. Das Vorkommen ausgedehnter, charakteristischer lymphomatöser Wucherungen in der Leber ist aber vom Krankheits-Process abhängig, nicht vom Lebensalter des Individuums. Die Lymphome sind schon wenige Tage nach Beginn der Krankheit nachweisbar, bleiben nach ihrem Ablauf einige Zeit bestehen, und verschwinden allmählich ohne nekrobiotische und nekrotische Processe. Mit ihrem Verschwinden scheint eine Wucherung des

praeformirten Bindegewebes einzutreten. Bei keiner der in das Bereich der Untersuchung gezogenen Krankheiten waren die Lymphome überhaupt oder auch nur zur Zeit eines bestimmten Krankheits-Stadiums in jedem einzelnen Falle vorhanden. Auch ein Zusammenhang ihres Auftretens mit anderen anatomischen Befunden, Follikel-Schwellungen im Darme, haemorrhagischer Nephritis, Schleimhaut-Haemorrhagien war nicht nachweisbar, trotzdem die eine dieser Veränderungen, die des Darmes, bei den untersuchten Krankheiten sich sehr oft fand. — Die grössten Lymphome maassen ca. 300 μ im Durchmesser, sie sassen vorzugsweise an Theilungsstellen von Gallengängen oder Pfortaderästen, denen die lymphomatöse Wucherung in Form von Hohlcylindern folgt. Vielfach ersetzte das lymphomatöse Gewebe alles interstitielle Lebergewebe, so dass faseriges Gewebe nur in den stets frei bleibenden äusseren Lagen der eigentlichen Capsula Glissonii und in der Umgebung grösserer Gefäss-Stämme bestand. Die Wandungen der Arterien blieben ebenso wie die der Centralvenen frei von Rundzellen-Infiltration. Kleine, mitten im Acinus sitzende Lymphom-Heerde hängen doch mit dem portalen Gewebe zusammen.

Leberzellen-Nekrosen kommen in den eigentlichen Lymphomen nicht vor. Mit den beschriebenen nekrotischen Heerden, die sich nicht nur bei Typhus, sondern auch bei Scharlach und Diphtherie in der Leber finden, haben die Lymphome nichts zu thun.

Zum Schluss spreche ich Herrn Prof. Hansemann für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Unterstützung bei der Ausführung meinen Dank aus.

## Literatur.

1. Virchow: Dieses Archiv: I (1847) und V.
2. Friedreich: Dieses Archiv, XII.
3. Wagner: Archiv der Heilkunde, I, II, V, VIII (1867).
4. Granier: Die lymphatischen Neubildungen in der Leber. Diss. inaug. Berlin, 1868.
5. Virchow: Die krankhaften Geschwülste. Bd. II, 1864—1865.
6. Cohnheim: Vorlesungen über allgemeine Pathologie, I, 570.
7. Böttcher: Dieses Archiv, XIV.
8. J. Arnold: Ueber Leber-Tuberculose. Dieses Archiv, 82, S. 377.

University of California
LIBRARY
Medical Department

9. Wagner: Beitrag zum normalen Bau der Leber. Archiv der Heilkunde, I, S. 251.
10. R. Mayer: Croupöse Entzündung der Respirationswege. Archiv der Heilkunde, VI, 1865.
11. Roter: Lymphatische Wucherungen nach Diphtherie. Dieses Archiv, Bd. 54, 1872.
12. Biermer: Ungewöhnlicher Fall von Scharlach. Dieses Archiv, 19.
13. Wynne Foot: Enlargement of the solitary Glands of the ileon. Doubl. Journ. of med. 1872. cf. Bericht bei Virchow-Hirsch, 1873, II, S. 266.
14. Gaffky: Zur Aetiologie des Abdominal-Typhus. Mittheilungen aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, II.
15. Fränkel und Simmonds: Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. 1886.
16. Walther Cygnaeus: Studien über den Typhusbacillus. Ziegler, Beiträge VII.
17. W. Reed: An investigation into the so called lymphoid nodules of the liver in abdominal Typhus. American. Journal of Medicin 1895. cit. nach Virchow-Hirsch's Jahresbericht, 1895.
18. Weigert: Pockenleber. Bericht in der Berl. klin. Wochenschr., 1874, S. 558.
19. Oertel: Die Pathogenese der epidemischen Diphtherie. Leipzig, 1887.
20. Rindfleisch: Lehrb. d. pathol. Gewebelehre, 1875.
21. Ribbert: Patholog. Histologie, 1896.
22. Kaufmann: Lehrbuch der pathol. Anatomie.
23. Verhandlungen der deutsch. pathol. Gesellschaft. Düsseldorf, 1898.

# XI.

# Ein Rhabdomyosarcom mit hyaliner Degeneration (Cylindrom) im willkürlichen Muskel.

(Beiträge zur pathologischen Anatomie des quergestreiften Muskels.)

(Aus dem pathologischen Institut in Strassburg i. E.)

Von

Dr. med. Akira Fujinami aus Japan.

(Hierzu Tafel XII, Fig. 3 und 4 im Bd. 159, Heft 2.[1])

Wie das sogenannte Cylindrom Billroth's schon als ein seltenes Vorkommniss unser Interesse in Anspruch nimmt, ebenso selten und wichtig erscheint diejenige Geschwulst, welche durch das Vorkommen quergestreifter Zellen und Fasern ausgezeichnet ist, die den embryonalen Muskelfasern gleichen. Diese Rhabdomyome wurden seit Rokitansky (in der Albuginea des Hodens[2]) wiederholt beobachtet und zwar besonders an Urogenital-Organen, am häufigsten in der Niere und Nebenniere, dann im Hoden, Uterus, Vagina, Ovarium und in der Harnblase. Von anderen Organen sind dagegen nur vereinzelte Fälle berichtet: in der Parotis, Nase, Orbita, Halsgegend, am Ausgang des Beckens, in dem Retroperitonalen Gewebe, Mediastinum in der Mamma und in anderen verschiedenen Körpertheilen, wie Sacral-, Unterkiefer-, Schläfengegend. Solche Geschwülste mit quergestreiften Muskelfasern kommen fast ausnahmslos entweder bei Neugeborenen, oder bei jugendlichen Individuen zur Beobachtung. Die quergestreiften

[1]) Diese Abbildungen sind irrthümlicherweise in dem betreffenden Heft auf einer mit No. XI bezeichneten Tafel veröffentlicht worden.

[2]) Rokitansky, (Ein aus quergestreiften Muskelfasern constituirtes Aftergewebe.) Zeitschrift der Gesellschaft der Wiener Aerzte 1849. S. 331.

Muskelfasern stellen entweder die Haupt-Elemente der Geschwulst dar, oder sie erscheinen nur in spärlicher Menge, während andere Geschwulstzellen vorherrschen.

Die meisten Autoren sind geneigt, diese Elemente auf versprengte embryonale Muskelkeime zurückzuführen, sobald die Organe, in denen die Geschwülste gewachsen sind, gar kein Muskelgewebe enthalten, von welchen diese specifischen Geschwulstzellen ausgegangen sein könnten. Auch für den Fall, dass die Geschwülste in den Organen mit glatten Muskelfasern entwickelt sind, z. B. im Uterus oder Oesophagus[1]), herrscht die Meinung vor, dass ihr Ursprung ein embryonaler sei. So hat Ribbert seine frühere Ansicht[2]), dass eine Umwandlung von glatten Fasern in quergestreifte stattfinde, aufgegeben und behauptet jetzt ihre Herkunft aus embryonalen Keimen[3]). Auch einem Rhabdomyome des Speiserohrs bei einem 75jährigen Manne hat Wolfensberger[4]) einen embryonalen Ursprung zugesprochen; trotz des Nachweises reichlicher Spindelzellen will er absichtlich den Namen „Sarcom" vermeiden, geht vielmehr von der Annahme aus, dass diese Spindelzellen alle ein Vorstadium der quergestreiften Muskelzellen darstellen.

In Organen mit quergestreiften Muskelfasern, und zwar im Herzen, hat zuerst von Recklinghausen[5]) bei einem Neugeborenen mehrere bis taubenei-grosse „Myome" gesehen, denen späterhin von Zenker[6]) der Name „Rhabdomyom" gegeben wurde.

[1]) Hanau: Gesellschaft d. Aerzte in Zürich. Sitzung vom 24. Juli 1893. Wolfensberger, über ein Rhabdomyom der Speiseröhre. Ziegler's Beiträge. Bd. 15. S. 49). 1894.

[2]) Ribbert: Ueber ein Myosarcoma striocellulare des Nierenbeckens und des Ureters. Dieses Archiv CVI. S. 282.

[3]) Ribbert: Beiträge zur Kenntniss der Rhabdomyome. Dieses Archiv CXXX. S. 249.

[4]) Wolfensberger a. a. O.

[5]) v. Recklinghausen: Verhandlung der Gesellschaft für Geburtshülfe in Berlin; Sitzung vom 25. März 1862. Monatsschrift für Geburtskunde XX, S. 1, 1862.

[6]) Zenker: Ueber die Veränderungen der willkürl. Muskeln im Typhus abdom. Leipzig 1864. S. 85.

Aehnliche Fälle wurden seitdem noch von anderen Autoren beschrieben. In der Zunge fand C. O. Weber[1]) ein wahres Myom; aber in der Körper-Musculatur ist bis jetzt eine Muskelgeschwulst mit quergestreifter Faser fast gar nicht bekannt. 1856 hat Billroth[2]) einen Tumor „Myoma cysticum" am linken Oberarm beschrieben, welcher vom Muskel selbst ausgegangen sein soll. Durch eigenthümliche, mit Fortsätzen versehene Zellen, welche wegen ihres grossen Kerngehalts einerseits mit den „Plaques à plusieurs nojeaux" Robin's verglichen werden konnten, andererseits den Entwickelungs-Formen der quergestreiften Muskelfasern (von B. in einer andern Arbeit[3]) geschildert) sehr ähnlich erschienen, wurde Billroth veranlasst, auch diesen Tumor als eine richtige Muskelgeschwulst aufzufassen, wenn auch eine deutliche Querstreifung fehlte. Dass aber dieser Fall zweifelhaft ist, hat B. sogleich hervorgehoben und auch späterhin nochmals ausgesprochen[4]) Die zweite Arbeit über den Muskeltumor mit quergestreiften Fasern wurde 1860 von Lambl[5]) publicirt, ein „Muskel-Carcinom", welches sich bei einem 3jährigen Mädchen augenscheinlich von der Tibia aus entwickelt hatte. In dieser Geschwulst (nicht Carcinom im heutigen, histogenetischen Sinne) hat L. neben den Haupt-Elementen nehmlich den spindelförmigen Zellen, zahlreiche bandartige Zellen wahrgenommen, welche er, da sie deutlich quer-, zum Theil auch längsgestreift erschienen, als unzweifelhafte, neugebildete längsgestreifte Muskelfasern betrachten durfte. Hiergegen wurde bald der Einwand erhoben, dass es sich nur um übrig gebliebene Fasern des Wadenmuskels gehandelt

[1]) C. O. Weber, Anatomische Untersuchung einer hypertrophischen Zunge nebst Bemerkungen über die Neubildung quergestreifter Muskelfasern. Dieses Archiv Bd. VII. S. 115. 1854.

[2]) Billroth, über eine eigenthümliche Geschwulst der Muskeln. Dieses Archiv Bd. IX. S. 172. 1856.

[3]) Billroth, Zur Entwicklungsgeschichte und chirurg. Bedeutung des Hoden-Cystoids. Dieses Archiv Bd. VIII. S. 268. 1855.

[4]) Billroth, Beiträge zur patholog. Histologie. S. 61. (Geschwülste im Muskel).

[5]) Lambl, Carcinoma tibiae mit Neubildung von quergestreiften Muskelfasern. Aus d. Franz-Josef-Kinderhospitale in Prag. Theil I. S. 191. 1860. Canstatt's Jahresbericht 1860. II. S. 22.

habe (Bardeleben[1]), Virchow[2]), während Zenker[3]), wegen der offenbaren Uebereinstimmung mit dem von Billroth im Hoden-Cystoid und von Z. in den regenerirenden Muskeln der Typhösen nachgewiesenen quergestreiften Elemente, an der Richtigkeit der Lambl'schen Deutung festgehalten hat. Die zwei Fälle von Buhl[4]), a) eine links neben der Lendenwirbelsäule gelegene Geschwulst bei einer 28jährigen Magd, b) eine dem linken M. pectoralis major bei einem 50jährigen Mann anhaftende, gehören zu den vom quergestreiften Muskelgewebe ausgegangenen Geschwülsten, weil sie aus quergestreiften Muskelfasern von verschiedener Entwickelungs-Stufe bestehen. Den Haupt-Accent legt Buhl darauf, dass eine Neubildung von Muskelzellen innerhalb des Muskels selbst stattgefunden habe. Seitdem findet sich in der Literatur kein derartiger Fall einer Geschwulst mit quergestreiften Muskelfasern, welche in der Körper-Musculatur gewachsen war. Es sind ja einige, quergestreifte Muskelfasern führende Tumoren in Gegenden beschrieben worden, in denen quergestreifte Muskeln vorkommen, so z. B. in der Sacralgegend, Unterkiefergegend, Schläfengegend u. s. w. Sie sind aber nicht hierher zu rechnen, da ihre Bedeutung eine andere ist.

Die eben genannten Tumoren aus der Körper-Musculatur waren keine Mischgeschwülste, während in vielen Geschwülsten, die in nicht musculösen Organen auftreten, das rhabdomyomatöse Gewebe nur als einer der Bestandtheile neben dem Knorpelgewebe, Drüsengewebe u. s. w. erschien, das Ganze also als eine Mischgeschwulst bezeichnet werden musste, ein Verhalten, was bei manchen Autoren den Gedanken einer Entstehung aus verirrten embryonalen Keimen besonders förderte.

Das hiesige Pathologische Institut besitzt seit vielen Jahren einen Tumor vom Unterschenkel eines 50jährigen Mannes, welcher sich an ein chronisches, angeblich seit länger als 10 Jahren bestehendes Haut-

[1]) Bardeleben, Chirurgie. I. Bd. 1863. S. 393. (Citirt von Zenker.)
[2]) Virchow, die krankhaften Geschwülste. III. S. 106.
[3]) Zenker, über die Veränderungen der willkürlichen Muskeln im Typhus abdominalis. Leipzig, 1864. S. 59.
[4]) Buhl, Wahres, revidirendes Myom. Zeitschrift für Biologie Bd. I. S. 263. 1865.

geschwür angeschlossen hatte und innerhalb 6 Wochen schnell gewachsen war, weshalb die Amputatio femoris vorgenommen wurde. Der Tumor wurde sorgfältig in Spiritus aufbewahrt. Obwohl die Lage und Stelle der Geschwulst nicht mehr mit Sicherheit bestimmt werden kann, sehe ich noch eine Thaler-grosse, scharf abgegrenzte Narbe an der Haut; dicht daneben ragt noch ein Hühnerei-grosser, höckeriger, leicht abgeplatteter Tumor nach aussen hervor, dessen Oberfläche leicht granulirt erscheint. Diesem angeschlossen, findet sich die Hauptmasse des Tumors, welche über Mannesfaust gross ist, weiter nach innen in der Musculatur und zu einem kleinen Theil dicht unter der Haut mit dieser fest verwachsen. Sonst ist die Geschwulst nach allen Seiten von Muskelgewebe umgeben, welches mehr oder weniger stark atrophisch, aber stellenweise sehr schwer als solche zu erkennen ist. Leider konnte ich an diesem Präparate nicht mit Sicherheit constatiren, um welchen Unterschenkelmuskel es sich handelte. Die Consistenz ist durch die Alkohol-Conservirung ziemlich gross geworden, im Allgemeinen gleichmässig, nur der peripherische Theil fühlt sich weicher an, als der centrale. Der Uebergang zwischen beiden Abschnitten geschieht ganz allmählich. Die neben der Hautnarbe hervorragende Partie fühlt sich ebenso derb an, ausserdem fällt an ihr partiell eine bräunlich-rothe Farbe auf. An dem übrigen Präparat lässt sich, wohl weil es lange Zeit im Spiritus war, eine besondere Färbung nicht mehr bestimmen. So viel kann ich aber noch angeben, dass die centrale Partie der Geschwulst, welche sich derber als die peripherische anfühlt, mehr weiss und mehr durchscheinend ist. Bei genauer Betrachtung sind Züge der einander durchflechtenden Bündel deutlich wahrzunehmen. Im Innern der Tumormasse ist kein anderweitiger Bestandtheil nachzuweisen, wie z. B. faseriges Muskelgewebe; Muskelfaserbündel sind erst an der peripherischen, höchstens 1 cm breiten Zone der Geschwulst sichtbar. In dieser Uebergangs-Zone ist die Grenze zwischen Geschwulst- und Muskelsubstanz ganz verwischt.

Dem Tumor, welcher mit der passenden Diagnose: „Cylindrom“ aufbewahrt wurde, habe ich, da er je nach der Stelle ein recht wechselndes mikroskopisches Bild darbot, möglichst viele Präparate, und zwar aus den verschiedensten Partien entnommen. Besonders auffallend bei dem mikroskopischen Studium ist das reichliche Auftreten hyaliner Stränge zwischen den zelligen Elementen in fast allen Abschnitten der Geschwulst; besonders ausgedehnt sind sie im centralen Theil derselben, wo sie meist plexiform, bald gestreckt, bald gebogen, oder gar kolbig, entweder parallel nebeneinander aufgestellt oder verästelt erscheinen, und sogar mit einander communiciren können. Diese Stränge sind nicht immer gleich breit, im centralen Theil der Geschwulst sind sie immer viel dicker, als im peripherischen. Sie sind entweder ganz homogen, oder nur ein bischen mit feinen, fibrillären Streifungen versehen, oder ganz leicht körnig. Mitten in manchen feineren und dickeren hyalinen Strängen ist ein feines, einfaches Endothelrohr eingebettet, welches sich ohne besondere Unterlage direct an die hyaline Sub-

stanz ausschliesst und manchmal deutliche rothe Blutkörperchen enthält. Dieses Blutgefäss ist entweder eine richtige Capillare, in dem die Blutkörperchen nur eine einfache Reihe bilden, oder noch etwas grösser als ein Capillargefäss.

Dieses Verhalten der hyalinen Stränge und ihre plexiforme Anordnung deuten wohl auf eine Entstehung der hyalinen Substanz durch die Degeneration der Blutgefässwand hin, wie sie von früheren Autoren gesehen wurde. (Billroth, Förster, von Recklinghausen, Kocher u. s. w.). Aber an anderen Stellen der Geschwulst ist dieses Verhalten ganz undeutlich, und ich konnte durch unmittelbares Zerzupfen, oder durch Maceration mit nachfolgendem Zerzupfen feine Netzwerke dieser hyalinen Substanz isoliren: alsdann erscheint der einzelne Strang sehr dünn, 5- und 10mal dünner, als gewöhnliche Blutcapillaren. Meistentheils konnte ich aber Blutcapillaren inmitten dieser hyalinen Stränge nicht nachweisen. Hie und da, besonders im Centraltheil des Tumors, traf ich hyaline, rundliche Körper, welche entweder den Querschnitt der hyalinen Stränge oder den kolbig verdickten Theil derselben darstellen. Im Verhalten der hyalinen Stränge, ist kein auffallender Unterschied, mögen sie längsgeschnitten, d. i. parallel dem Verlauf der Muskelfaser, oder quergelagert sein; im ersteren Falle traf ich die längsverlaufenden hyalinen Stränge in der Mehrzahl. Der Rand des einzelnen Stranges ist meist glatt und scharf gegen die benachbarten Zellen abgegrenzt, besonders scharf, wenn die Stränge dünn sind, oder wenn sie durch hineingepresste oder hineingewucherte Zellen des Nachbargebietes mehr oder weniger unregelmässig geworden sind. Nicht ganz selten stiess ich auf kleine Blutgefässe (Arterie oder Vene), deren Lumen mit einigen Reihen rother Blut-Körperchen gefüllt ist, deren Endothelien ganz normal aussehen, während die ganze übrige Gefässwand, wenn auch normal dick, hyalin degenerirt ist und von einer Anhäufung gewucherter Zellen begleitet wird. Auf diese Zellen komme ich nochmals zurück. In den peripherischen Partien, sowohl an der atrophischen Musculatur, als auch unter der entzündlich verdickten Haut, wo massenhaft Geschwulstzellen zu finden sind, treten hyaline, sehr dünne Stränge entweder gar nicht auf, oder nur in geringer Menge. Wenn das letztere der Fall ist, zeigen die Stränge eine plexiforme Anordnung, welche einem Gefässnetz entspricht, oder es lassen sich längliche, feine Stränge als hyalin degenerirte Bindegewebsfasern nachweisen. Manchmal sind die Stränge nicht so deutlich hyalin, sondern von feinkörniger Structur.

In einigen Präparaten, welche ich an der Grenze der Musculatur entnommen habe, finde ich Reste von Muskelfasern, welche, im Gegensatz zu den benachbarten stark atrophischen Muskelfasern, sehr aufgequollen erschienen, ihre Querstreifung verloren, und ein feinkörniges Aussehen darbieten; die meisten Muskelkerne sind verschwunden, abgeplattete Kerne dicht am Sarcolemma nur vereinzelt vorhanden. Solche Reste von Muskelfasern von nur geringer Länge bleiben neben anderen atrophischen Muskelfasern

vereinzelt zwischen den Geschwulstzellen sichtbar. Je tiefer in der Geschwulst ein solcher Muskelrest bestehen geblieben ist, desto hyaliner erscheinen seine Fasern, so dass man sie von andern hyalinen Strängen dem Aussehen und der Beschaffenheit nach kaum unterscheiden kann. Indem man den Uebergang von solchen hyalinen Muskelresten bis in das unbestreitbare Muskelgewebe hinein verfolgt, kann man ihren musculösen Ursprung erkennen. Diese Umwandlung und Betheiligung atrophischer Muskelfasern an der Hyalin-Bildung erscheint freilich in meinem Fall ziemlich selten. Die hyalinen Kugeln, wie sie Marchand[1]) und v. Ohlen[2]) in ihren Fällen beschrieben haben, sind von mir nicht nachgewiesen worden.

Noch wichtiger und interessanter, als diese hyalinen Gebilde, sind die zelligen Elemente, welche ein ziemlich complicirtes Verhalten zeigen. Je nach der Stelle, wo sie sich vorfinden, sind die Zellen sehr verschieden gestaltet und angeordnet. An manchen Stellen lagern die Zellhaufen neben den hyalinen Strängen, und bilden, ebenso wie diese selbst, allerlei anastomosirende Zapfen, Stränge oder Netzwerke. Besonders in der centralen Partie der Geschwulst bestehen sie aus kurzspindeligen, bauchigen, ovalen und sogar runden, dicht aneinander liegenden Zellen, deren Kerne gross, chromatinreich und gewöhnlich der Zellform angepasst sind. Die Gestalt, und besonders die Anordnung der Zellstränge, lassen an manchen Stellen mit voller Sicherheit nachweisen, dass sie als gewucherte Endothelien der Lymphgefässe aufzufassen sind.

Wie ich schon oben angedeutet habe, findet sich die zellige Anhäufung um einzelne Blutgefässe, die mit normal dicker, aber hyalin degenerirter Wandung versehen sind. Diese zelligen Elemente verhalten sich genau wie die anderen, nur sind diese zelligen Stränge manchmal zu besonderer Dicke gediehen. Das Bild erinnert an die Geschwulst-Art, die von manchen Autoren als „Angiosarcoma" oder „Perithelioma" bezeichnet wird. An einigen Stellen ist aber sehr klar zu constatiren, dass es sich um nichts anderes, als um gewucherte Endothelien präformirter, extravasculärer Lymphgefässe, bezw. Lymphräume handelt; die Zellstränge umgeben das Blutgefäss wie ein Mantel, und man kann noch deutlich die Wand und die Wand-Elemente der Lymphgefässe nachweisen. In anderen Fällen sind die Zellen weiter in das Gewebe hineingewachsen, so dass eine scharfe Grenze gegen die Nachbarschaft nicht mehr vorhanden ist; dadurch tritt das eigenthümliche Verhalten des Endothelioms nicht mehr klar hervor. Kurz, das ganze Bild ergiebt deutlich eine Endothel-Wucherung der Lymphgefässe, bei gleichzeitiger hyaliner Degeneration der Gerüstsubstanz. Die Grenze der gewucherten Endothelien gegen die letztere ist entweder ganz glatt und scharf, oder un-

[1]) Marchand: Ueber ein Endotheliom mit hyalinen Kugeln des Antrum Highmori. Ziegler's Beiträge Bd. XIII, S. 479.

[2]) v. Ohlen: Beitrag zur Kenntniss der Parotis-Geschwülste. Ziegler's Beiträge XIII, S. 456.

regelmässig, je nachdem die Zellen weiter zur Seite gewuchert sind, oder die hyaline Substanz zwischen die Endothelien eindringt.

An anderen Stellen, sowohl im Centrum, als insbesondere an der Peripherie, ist das Bild insofern ein anderes, als die hyaline Degeneration an der Gerüstsubstanz fast gar nicht, oder nur in sehr geringem Grade eingetreten ist. Neben dem reinen Endothel-Gewebe werden massenhaft Bündel von spindelförmigen Zellen wahrgenommen. Diese Bündel durchflechten einander, so dass — sowohl ihrer Stärke, als ihrer Richtung nach — das Bild demjenigen eines Uterusmyoms ähnlich wird, und das characteristische Verhalten der Spindelzellen-Sarcome zu Tage tritt. Gestalt und Grösse der Spindelzellen sind nicht immer gleich. Bald herrscht die kurze, bauchige Spindelform vor, bald besteht das Bündel aus langen, bandartigen Zellen. Uebergangsformen zwischen beiden sind aber auch vorhanden. Diese Spindelzellen lassen sich einerseits bis zwischen die atrophischen Muskelfasern verfolgen, andererseits berühren sie direct den oben erwähnten endotheliomatösen Abschnitt mit der hyalinen Degeneration. Unterscheiden sich die beiden Geschwulst-Elemente durch ihre Form und besonders durch ihre Anordnung deutlich voneinander, so findet doch stellenweise der Uebergang ganz allmählich statt, und das Bild wird dadurch sehr verwickelt. An wenigen Stellen, besonders in den Präparaten, welche ich aus einer zellreichen Partie senkrecht gegen die Muskelfasern angefertigt habe, sehe ich eine Anzahl der kleinen und grösseren Alveolen, dicht nebeneinander liegend; ihr Wandgang ist schmal und besteht aus faserigen, bezw. mehr oder weniger hyalin degenerirten Bindegewebsfasern; die Maschenräume sind mit Zellen gefüllt, von denen die wandständigen immer klein, kugelig und mit intensiver tingirtem Kerne versehen erscheinen, während die in der Mitte gelegenen Zellen grösser und vielgestaltiger sind, und blasser gefärbte Kerne besitzen. Ist dieses ganze Bild auch dem des sogenannten Alveolar-Sarcoms sehr ähnlich, so bemerkt man doch bei genauerem Studium sofort, dass die Inhaltsmasse jedes Alveolus aus einem Bündel spindelförmiger Zellen besteht, welche quergeschnitten sind, dass dagegen in dem schmalen Alveolar-Septum kleine, rundliche, mit stärker gefärbtem Kerne versehene Zellen, theils junge Bindegewebszellen, theils Wanderzellen, lagern. Hier und da tritt eine circumscripte Nekrose in geringer Ausdehnung mitten in der zellreichen Partie auf. Ausserdem erfahren, besonders in der Nähe der ausgedehnten hyalinen Heerde, einige Bündel langer Spindelzellen eine eigenthümliche Umwandlung. Zuerst wird der Zellkern blasser und undeutlicher, das Protoplasma immer mehr homogen, der Contur einzelner Zellen verwischt, bis endlich das ganze Bündel der hyalinen Entartung verfallen ist. Diese Art der Hyalin-Bildung kommt in dieser Geschwulst nicht oft vor, und bleibt dann immer auf kleine Strecken beschränkt.

Ist der bisher geschilderte Befund an und für sich schon interessant, so liegt doch die hauptsächliche Merkwürdigkeit dieses Tumors in dem Vorhandensein jener eigenthümlichen Zellen, welche ihn als „Rhabdomyo-

sarcoma" oder „Myosarcoma striocellulare" bezeichnen lassen. An der Stelle, wo sich das Bild des Spindelzellen-Sarcoms darstellte, traf ich ganz zufällig in einigen Präparaten bald ziemlich massenhaft, bald nur spärlich Zellen mit einer sehr deutlichen Längsstreifung; andererseits enthielten die Bündel des Spindelzellen-Sarcoms, wie oben schon angedeutet, Zellen mit deutlicher Querstreifung. Diese langgestalteten Zellen sind entweder bandartig gestreckt, oder sie übertreffen in ihrer Länge die gewöhnlichen spindeligen Sarcomzellen nicht, können sogar noch kürzer als diese erscheinen. Die Zellen, bezw. Fasern sind meistens schmal, kaum den doppelten Breitendurchmesser eines Kernes überschreitend. Der letztere ist immer lang, oval, granulirt und chromatinreich, 1—2 Kernkörperchen enthaltend. Manchmal ist die Kern-Granulation in punctirten, parallelen Linien angeordnet, so dass bei flüchtiger Untersuchung eine Querstreifung vorzuliegen scheint. Die Beschaffenheit der einzelnen Zellen ist am besten im sorgfältig gemachten Zupfpräparate zu erkennen. Man sieht aber verschiedene Formen dieser Zellen. Manchmal ist die Zelle bandartig und ziemlich lang, in einer starken Vergrösserung über zwei Gesichtsfelder reichend (600—620—650 μ). Die Breite des Bandes bleibt gewöhnlich in seiner ganzen Länge, abgesehen von den beiden Enden, dieselbe. Der längsovale Kern sitzt entweder mitten in der Zelle, welche eine entsprechende spindelige Auftreibung trägt, oder er erscheint nur seitlich angelagert, gleichsam angeheftet, wie es Marchand in seinem Falle von Myosarcom schon beschrieben und besonders betont hat. Wenn die Faser dick ist, so bildet sie keine Auftreibung an der Kernstelle. Die Kerne solcher Zellen sind gewöhnlich in einer einzigen Reihe angeordnet, aber man sieht auch Gruppen von 3—5 Kernen an dem ausgebauchten Theile einer Faser.

Die Querstreifen, d. h. abwechselnd dunkle und helle scharfe Striche, sind gewöhnlich ganz senkrecht gegen die Zellachse gerichtet, und verlaufen entweder in einer geraden, oder aber in einer leicht gebogenen Linie. Sie kann ebenso deutlich in den schmalen, wie in den dickeren Zellen erscheinen. Meistentheils tritt Querstreifung in der ganzen Länge des Bandes überall deutlich zu Tage; bei einzelnen Zellen ist dieselbe aber nur neben dem Kerne auf eine kurze Strecke hin deutlich, andererseits nur in der peripherischen Zone der Faser wahrnehmbar, während die directe Umgebung der Kerne nur leicht körnig erscheint. Ob eine solche Faserzelle am äusseren Umriss mit irgend einem Häutchen versehen ist, das lässt sich schwer entscheiden. Bei wohl ausgebildeten dicken Fasern scheint ein solches regelmässig ausgebildet zu sein. Ihre Enden sind entweder scharf zugespitzt, oder kolbig aufgetrieben und frei von Querstreifung, während dann eine Längsstreifung ihnen zukommen kann. Ausser dieser langen, bandartigen Gestalt bieten die mit Querstreifung versehenen Zellen noch andere Formen dar, so z. B. die Spindelform. Langspindelige Zellen mit Querstreifung und Längsstreifung finden sich sogar recht häufig, entweder bi- oder unipolar; der Kern kann alsdann grösser sein, wie an den langen, bandartigen Zellen,

meist einfach, selten doppelt, entweder in der Mitte der Zelle, oder am kolbigen Ende gelegen. Die Querstreifung erscheint in solchen längeren Zellen im Allgemeinen weniger deutlich, als bei der bandartigen Form. Manchmal ist die Querstreifung nur auf gewisse Stellen der Zelle beschränkt, ist entweder neben dem Kerne, oder nur am Ende, oder nur am peripherischen Rande der Zelle deutlich ausgeprägt, während die die Kerne umgebende Substanz nur leicht körnig oder höchstens längsgestreift erscheint, wie es bei der Faserform zuweilen der Fall war. Es giebt auch Zellen von ganz kurzspindeliger bauchiger Form, in deren Protoplasma die Quer- und Längsstreifung nur undeutlich auftritt. Die wohl ausgebildete, lange, quergestreifte Faser färbt sich mit Fuchsin-Pikrinsäure dunkelgelblich, wie die gewöhnliche Muskelfaser. Glycogen konnte bei wiederholter Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Wichtig ist die Anordnung solcher langen und kurzen Zellen mit Querstreifung. Sie kommen entweder in ziemlich beträchtlicher Menge neben einander, oder vereinzelt zwischen ähnlich gestalteten Spindelzellen vor, welche selbst der Streifung entbehren. Ueberhaupt aber ist die Querstreifung ziemlich selten, und man muss recht viele Präparate anfertigen, um ein günstiges zu gewinnen. Wo aber auch die quergestreiften Zellen, bezw. Fasern reichlich auftreten, da sind sie doch immer mit längeren oder kürzeren, spindelförmigen, ungestreiften Zellen gemischt. Die Kerne der letzteren sind immer ähnlich denjenigen der quergestreiften Zellen, nur etwas stärker gefärbt. An einigen Stellen erscheinen 3—5 solche quergestreifte Zellen, bezw. Fasern dicht neben einander aufgestellt, ohne dass dazwischen spindelförmige Sarcomzellen vorhanden sind. Indem hier diese Zellen und Fasern von Bündeln massenhafter Spindelzellen umschlossen werden, entspricht ihr Verlauf immer der Richtung dieser letzteren: bald sind sie parallel den gesunden Muskelfasern, welche man weit ab an der Grenze der Geschwulst wahrnimmt, angeordnet, bald kreuzen sie die Richtung der Muskelfasern. Was den Ort anbetrifft, wo solche Fasern und Zellen vorkommen, so begegnet man ihnen immer im Innern eines Bündels von spindelzelligen Sarcom-Elementen; dagegen findet man sie gewöhnlich nicht da, wo die hyalinen Stränge und das Endotheliom deutlich erscheinen. Wenn aber die letzteren Geschwulst-Abschnitte direct an den spindelzelligen Theil anstossen, finden sich vereinzelte Zellen und Fasern mit Querstreifung auch hier vor, unter Umständen auch hart neben den hyalinen Strängen. Irgend eine anatomische Beziehung der quergestreiften Zellen zu den Endotheliomzellen ist nicht vorhanden. Wo die Spindelzellen-Bündel ganz an der Peripherie der Geschwulst aufgetreten sind und sich direct mit den atrophischen Muskelfasern berühren, kommen die Zellen und Fasern mit der Querstreifung nicht zum Vorschein, vielmehr immer erst in den inneren Partien der Geschwulst.

Durch genaue Untersuchung recht vieler Präparate habe ich festgestellt, dass die quergestreiften Fasern und Zellen nichts mit den präformirten

Muskelfasern zu thun haben, wenigstens nicht hinsichtlich ihrer Aufstellung. Manchmal trifft man zwischen den quergestreiften Zellen oder den Spindelzellen ohne Querstreifung runde Gebilde, welche einen kaum 2—3fach grösseren Durchmesser haben, als die anderen Zellen, und leicht punctirt oder gestreift sind. Häufig werden 1—3 Kerne darin gefunden. Hier ist entweder ein kolbig aufgetriebenes Ende einer langgestreckten Faser quergeschnitten, oder die Mitte einer wohl ausgebildeten quergestreiften Faser getroffen. Wenn der Schnitt etwas schräg trifft, so sieht man genau dasjenige Gebilde, welches man „Muskelknospe" genannt hat, indem ein rundkolbiges, kernhaltiges Gebilde in einen schmalen Stiel übergeht.

Ich darf einige Bemerkungen über den ganz peripherischen Theil der Geschwulst nicht unterlassen. Die Geschwulstzellen dringen daselbst zwischen die atrophischen, aber deutlich quergestreiften Muskelfasern ein, welche meist der Kernfärbung verlustig gegangen sind. Diese Geschwulstzellen sind meist klein, kurz, schmal und spindelförmig, mit einem gutgefärbten, längsovalen Kern versehen. Sie ordnen sich in der nächsten Nähe und in der Richtung der Muskelfasern parallel an einander an, während in einiger Entfernung schon deutliche Bündel in verschiedenen Richtungen verlaufen. Die grosse und lange Form der Spindelzellen kommt hier eben so wenig vor, wie die Quer- und Längsstreifung. Eine hyaline Degeneration am Gerüst ist gar nicht nachweisbar, so dass man höchstens Zellen findet, an denen sie wirklich, immer aber nur in ganz schwachem Grade aufgetreten ist.

Was die Veränderungen der Muskelfasern an der Grenze gegen die Geschwulstmasse hin betrifft, so werde ich sie in einer anderen Arbeit übersichtlich darstellen, und ich brauche daher hier in das Detail nicht genauer einzugehen. Nur auf eins mache ich aufmerksam, dass die Muskelfasern an der Peripherie der Geschwulst immer sich passiv verhalten und alle die einfache Atrophie, welche durch die ins Perinupium int. eindringenden Geschwulstzellen verursacht wird, zeigen. Wie gesagt, sind die Muskelkerne nicht gut tingirbar; irgend ein activer Vorgang in der Muskelfaser, wie Kernvermehrung, deren Bedeutung verschieden, sowohl im progressiven, als auch im regressiven Sinne aufgeklärt wird, ist nirgends nachweisbar.

An der Haut zeigen die Geschwulstzellen, falls sie bis unter dieselbe vordringen, das gleiche Verhalten, und ich sehe die gleichen Geschwulstzellen in das Unterhaut-Fettgewebe fortschreiten. Zwischen den einzelnen Fettzellen sind viele kleine, spindelige oder mehr rundliche Zellen in wechselnder Menge wahrzunehmen. An anderen Stellen der Haut, besonders an der vernarbten Stelle und an der dicht nebenan liegenden buckeligen Hervorragung, traf ich eine gewisse Variation in der Anordnung der Geschwulstzellen. Dort in der Narbe sind die Geschwulst-Elemente, sowohl die kleinen Spindelzellen, als auch die darin eingebetteten rundlichen oder ovalen Zellen, nehmlich gewucherte fixe Bindegewebszellen, Wanderzellen und stellenweise gewucherte Lymphgefäss-Endothelien, direct durch ein verdicktes, faseriges Bindegewebe abgegrenzt, ebenso, wie an den Stellen der Subcutis. In das

tiefere Bindegewebe setzen sich einige schmale Züge von Geschwulstzellen continuirlich fort, besonders die Blutgefässe entlang. Ausserdem beobachtet man in ihm hie und da eine geringe Rundzellen-Infiltration, und zuweilen sieht man die mehr rundlichen und kleinen Zellen in der Ueberzahl.

Die buckelig hervorragenden Geschwulstmassen, welche sich aussen an der Haut neben der Narbe befinden, besitzen an der peripherischen Partie noch eine epitheliale Bekleidung, während der grösste mittlere Theil derselben entbehrt. Hier besteht eine schmale, oberflächlichste Schicht aus einer nekrotischen, körnigen, structurlosen Masse, in welche kleine Rundzellen (Leukocyten) in variabler Menge eingebettet sind. Unter dieser Schicht treten massenhaft Zellen auf, ohne irgend eine scharf gezogene Grenze. Diese Zellen sind meist rundlich, oder kurz spindelig oder oval, mit kleinem, gut tingirtem Kerne versehen; ihre Anordnung wird durch das bindegewebig-faserige Gerüst mit Blutgefässen bestimmt. Man kann immer constatiren, dass die dicht an diesem bindegewebigen Gerüst liegenden Zellen die jüngeren, und dass die anderen von diesen ausgegangen sind. Wenn man die Geschwulst von aussen nach innen verfolgt, so sieht man die Zellen länglicher und deutlicher spindelig werden, während im Princip das Bild dasselbe bleibt, wie unter der Haut und in der pheripherischen Partie der Geschwulst. Es handelt sich nur um eine gewisse Modification der Zellform. Auch in den peripherischen buckeligen Geschwulsttheilen ist eine hyaline Degeneration am Bindegewebsgerüst und an der Gefässwand nachzuweisen, freilich nicht so ausgesprägt, wie im centralen Theil der Geschwulst; auch sind hier die hyalinen Stränge nur schmal. An einigen Stellen der oberflächlichen Schicht trifft man ein eigenthümliches Bild der hyalinen Degeneration. Man sieht z. B. die Wandung eines Blutgefässes vollkommen hyalin umgewandelt und um dieses Gefäss herum eine Menge kleiner aber vollkommen hyaliner Klumpen von verschiedener Gestalt und Grösse, welche dicht zusammengedrängt sind. Nicht selten ist an solchen Klumpen kein einziger Kern mehr vorhanden, oder nur ein vereinzelter atrophischer. Durch genauen Vergleich mit der wenig veränderten Nachbarschaft erkennt man, dass es sich um eine hyaline Degeneration der Zellen und Bindegewebsfasern handelt. Hie und da sind Anhäufungen von rothen Blutkörperchen aufgetreten, sowohl in präformirten Canälchen, besonders an erweiterten Lymphbahnen, als auch im Gewebe selbst zwischen den Geschwulstzellen. Eine solche Stelle ist schon makroskopisch durch eine bräunlich-rothe Farbe gekennzeichnet. Die meisten rothen Blutkörperchen sind wohl erhalten, dagegen an einigen Stellen körnig zerfallen; auch feine Fibrinfäden ziehen durcheinander und sind durch die Weigert'sche Reaction zu charakterisiren. Nicht ganz selten werden vereinzelte hyaline Klumpen und Fasern dazwischen beobachtet. Ich habe auch in wenigen Fällen einen Venendurchschnitt gesehen, welcher mit hyaliner Masse vollgestopft war.

Der geschilderte Tumor setzt sich also der mikroskopischen Untersuchung nach aus verschiedenen Elementen zusammen,

bald liegt eine Wucherung der Endothelien der Lymphgefässe vor, bald sind spindelige Sarcomzellen aufgetreten. An vielen Stellen sind beide Elemente nebeneinander vorhanden, so dass das Bild sich sehr verwickelt, und manchmal eine Grenze zwischen beiden kaum gezogen werden kann. Oft beobachtet man auch neben den zelligen Elementen ein ausgedehntes Auftreten hyaliner Zapfen, Stränge und Kolben, welche verschiedene Richtungen einhalten, meist aber plexiforme Anordnung zeigen. Das Bild entspricht alsdann dem sogenannten „Cylindrom" Billroth's, und die von ihm gegebene Definition passt ganz gut auch auf diesen Fall.

Ueber diese Bezeichnung ist ja viel discutirt, und mehr als zehn verschiedene Namen sind vorgeschlagen worden. Nach Sattler[1]) haben noch Kolaczek[2]), Frank[3]) freilich vergeblich versucht, die so complicirten Geschwülste in eine einheitliche Gruppe zu bringen und einen besonderen Namen dafür zu wählen. Da aber die hyaline Degeneration bei verschiedenartigen Geschwülsten auftritt und nichts Einheitliches bezeichnet, so hat Lubarsch[4]) mit einem gewissen Recht vorgeschlagen, nicht einfach „Cylindrom" zu sagen, sondern die Bezeichnung „Sarcoma, Carcinoma, oder Endothelioma cylindromatosum" zu gebrauchen. Ich stimme diesem Vorschlag deswegen bei, weil in meinem Falle die zelligen Elemente hauptsächlich zweierlei Ursprungs sind, und weil die hyaline Substanz durch die Umwandlung verschiedenartiger Elemente zu Stande kommt. Die Geschwulst mit hyaliner Degeneration, — nennen wir sie kurzweg Cylindrom —, ist bekanntlich in verschiedenen Körpertheilen und in mancherlei Organen beobachtet worden. Dennoch fand ich, so viel ich auch die bis jetzt in der Literatur angegebenen, die Zahl 50 übersteigenden Fälle von Cylindrom und

[1]) Sattler, (Sarcoma carcinomatosum). Ueber die sogen. Cylindrome und deren Stellung im onkolog. Systeme. Berlin, 1874.

[2]) Kolaczek, (Angiosarcom). Ueber das Angiosarcom. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 9, S. 10, 165, Bd. 13, S. 1.

[3]) Frank, (Endothelioma intravasculare hyalogenes). Beiträge zur Geschwulstlehre. Dieses Arch., Bd. CXXI, S. 465.

[4]) Lubarsch, Ueber die Geschwulst-Bezeichnung „Cylindrom". Dieses Arch., Bd. CXXII, S. 573. Ergebniss der allgem. pathol. Morphologie und Physiologie, 1895, S. 369.

verwandten Tumoren vergleichen konnte, keinen, welcher sich an analoger Stelle, nehmlich in der Körper-Musculatur, ausgebildet hatte.

Ueber die Herkunft der hyalinen Substanz sind die Ansichten getheilt. Sobald eine plexiforme Anordnung derselben hervortrat, und die Blutgefässe, bezw. die Säulen der Blutkörperchen mitten in den hyalinen Strängen erschienen, waren die Autoren meistens geneigt, die hyalinen Stränge als degenerirte Blutgefässwände aufzufassen. Während die Einen (v. Recklinghausen[1]), Kocher[2]), Förster[3]), Billroth[4]), Oeller[5]) u. s. w.) diese Veränderung der Wandung deutlich blutgefüllter Gefässe beobachtet haben, konnten in anderen Fällen (z. B. Friedreich[6]), Köster[7]) Blutgefässe nicht nachgewiesen werden. In meinem Fall ist ein Blutgefäss im Innern des hyalinen Gebildes auch nur ein inconstanter Befund; dennoch lassen sich die meisten solcher plexiformen Stränge als hyalin degenerirte Wandungen der Blutgefässe, sowohl der Capillaren, als auch der kleineren Arterien und Venen bestimmen. Die hyaline Substanz quillt auf und nimmt an Volumen derart zu, dass sich das Lumen der Capillaren gänzlich verschliesst. Dabei zeigt sie manchmal gegen die benachbarten Zellen hin eine unregelmässige Begrenzung; die Zeichnung kann sogar ungemein mannigfaltig werden dadurch, dass auch diese wuchernden Zellen zwischen die hyalinen Stränge eingepresst, und in sehr wechselnde Gestalten umgeformt

[1]) v. Recklinghausen, (Gräfe, zur Casuistik der Tumoren). Gräfe's Arch. f. Ophthalmologie, Bd. X, Abtheilung 1, 1864, S. 184.

[2]) Th. Kocher, zur Kenntniss der pulsirenden Knochen-Geschwülste nebst Bemerkung über hyaline Degeneration. Dies. Arch., XLIV. S. 311, 1868.

[3]) Billroth, Untersuchungen über Entwickelung der Blutgefässe u. s. w. Berlin, 1865.

[4]) Förster, Atlas der mikroskopischen Anatomie. Leipzig, 1854—1859. Tafel XXX.

[5]) Oeller, Ueber hyaline Gefäss-Degeneration als Ursache der Amblyopia saturnina. Dies. Arch., LXXXVI, S. 329, 1881.

[6]) Friedreich, zur Casuistik der Neubildung. Dieses Arch., XXVII, S. 375, 1863.

[7]) Köster, Cancroid mit hyaliner Degeneration. Dies. Arch., Bd. XL, S. 468, 1867.

werden. Beachtet man aber, dass die plexiform geordnete hyaline Substanz ein continuirliches Netzwerk bildet, so muss man zweifellos die Balken desselben als Gefässwandungen anerkennen, und das Vorkommen der rothen Blutkörperchen inmitten des einzelnen hyalinen Balkens macht es zur unumstösslichen Thatsache. Dazu gesellt sich noch eine hyaline Degeneration der Bindegewebsfasern und der Geschwulst-Elemente selbst. Unter den letzteren erscheinen spindelförmige Sarcomzellen mit Sicherheit betheiligt, und vielleicht auch endotheliomatöse Zellen. Ihre Umwandlung in Hyalin geht in meinem Fall ganz allmählich und gleichmässig am ganzen Zellenleib vor sich, nicht unter Vacuolenbildung partieller Hyalin-Ablagerung innerhalb der Zellen, wie es v. Ohlen[1]) in seinem Fall beobachtet hat.

Dass an einzelnen Stellen auch eine hyaline Umwandlung der Muskelfasern vorkommt, halte ich für sehr wahrscheinlich. Diese Betheiligung der Muskelfasern hat aber nur eine nebensächliche Bedeutung und ist nicht ausgesprochen, wie es Lücke[2]) hinstellte, indem er bei einem Cylindrom der Zunge die hyaline Substanz auf eine Degeneration des Zungen-Muskels zurückzuführen versuchte. Ebenso ist eine Entstehung des Hyalins aus alten Blut-Bestandtheilen in meinem Fall kaum in Anschlag zu bringen. Was die Natur der hyalinen Substanz betrifft, so bietet sie immer dieselben chemischen Eigenschaften dar. Es versagt hier jede Reaction auf Mucin, welches häufig mit Cylindrom combinirt vorkommt, und sich alsdann meistens gegen das Hyalin auch nicht scharf abgrenzen lässt. Eine amyloide Degeneration, auf deren Vorkommen besonders Lubarsch[3]) aufmerksam machte, ist hier ebenfalls nicht zu Stande gekommen.

Ich kann daher behaupten, dass in meinem Fall die Natur der hyalinen Substanz eine einheitliche ist, trotz ihres Ursprungs aus verschiedenen Elementen des Gewebes, dass aber den Elementen des Tumors in ganz besonderem Maasse die Tendenz innewohnt, sich hyalin umzuwandeln.

[1]) v. Ohlen, a. a. O.
[2]) Lücke, Beiträge zur Geschwulstlehre. Dies. Arch., XXXV, S. 520, 1866.
[3]) Lubarsch, a. a. O.

Dass die zelligen Elemente dieses Tumors einerseits als Spindelzellen, andererseits als Endothelzellen der Lymphbahnen zu bezeichnen sind, habe ich schon erläutert. Weiter fragt es sich nur, was sind jene mit Querstreifung versehenen Zellen und Fasern? Ein derartiges Gebilde erscheint dem Aussehen nach äusserst ähnlich, ja identisch mit einer sich noch im Stadium der embryonalen Entwickelung befindenden quergestreiften Muskelfaser und entspricht in den meisten Punkten auch den Schilderungen und Abbildungen des Rhabdomyosarkoms seitens der oben erwähnten Autoren. Eine solche Zelle stimmt auch ganz mit den quergestreiften Faserzellen eines Rhabdomyosarcoms des Hodens überein, welches ich selbst vergleichen konnte. Man könnte freilich denken, dass es sich um atrophische Muskelfasern handele, welche zwischen den Geschwulstzellen zurückgeblieben sind. Deutlich sind ja an dem peripherischen Theil dieser Geschwulst einfach atrophische Muskelfasern nachzuweisen, selbst in grosser Menge, und diese schmalen Muskelfasern sind den langen, quergestreiften Fasern mitten in der Geschwulst der Form nach ziemlich ähnlich.

Die Frage ist also, ob die quergestreiften Fasern und Zellen der Geschwulst nur atrophirte Muskelfasern sind (wie frühere Autoren schon behauptet haben), oder ob hier eine Neubildung vorliegt. In meinem Fall bin ich berechtigt, letztere Auffassung für die zutreffende zu erklären, und zwar ausser der morphologischen Beschaffenheit der Zellen und Fasern selbst noch aus folgenden Gründen: 1) in Rücksicht auf die Lage: Die quergestreiften Zellen und Fasern finden sich nie an der äussersten Peripherie des Tumors, sondern etwas mehr im Innern, da, wo die atrophischen Muskelfasern nicht mehr vorkommen; 2) in Rücksicht auf die Anordnung: Sie sind in die Bündel der spindelförmigen Sarcomzellen eingebettet und verlaufen in der Richtung der letzteren, d. h. manchmal in einer die gesunden Muskelfaser kreuzenden Richtung; ferner treten sie manchmal dicht nebeneinander zusammenliegend auf; dagegen sind die atrophischen Muskelfasern in der peripherischen Zone der Geschwulst immer durch eindringende Geschwulstzellen gesondert, und daher vereinzelt gelegen; 3) lassen sich die verschiedenen Stufen des

Wachsthums von kürzeren Spindel- bis zu den langen Faserzellen verfolgen; 4) sind ihre Kerne deutlich zu färben, während die atrophischen Muskelfasern der Geschwulst-Peripherie ihre Kernfärbung meist verloren haben, oder Kerne besitzen, die nur ganz schwach gefärbt und viel kleiner sind; 5) kommt nicht minder die Evidenz des Uebergangs zu den sonstigen nahestehenden Spindelzellen, also typischen Sarcomzellen, welche weder Quer- noch Längsstreifung besitzen, in Betracht.

Eine weitere Frage ist die nach der Natur und Herkunft dieser quergestreiften Zellen, ob sie nehmlich wirklich musculöser Natur sind oder nicht, ob sie eine besondere Stellung gegenüber den gewöhnlichen spindelförmigen Sarcomzellen einnehmen, oder ob sie nur als eine Modification der letzteren zu betrachten sind. In Bezug hierauf seien für meine Geschwulst folgende thatsächlichen Momente hervorgehoben: 1) Die Aehnlichkeit der Zellen und Fasern mit jungen embryonalen Muskelfasern einer gewissen Entwicklungszeit. 2) Die Uebereinstimmung meiner Angaben mit den Schilderungen und Abbildungen der Zell-Elemente des „Rhabdomyoma", wie sie in den Werken anderer zuverlässiger Untersucher enthalten sind, hier zu nennen: Marchand[1]) Tafel IV. Fig. 1. k. p. n., Ribbert[2]) Taf. VII. Fig. 1. rechts, 9. 14. 3, ein Theil von 8, Wolfensberger[3]) Tafel X. Fig. 9. 20. 13. 3. Rundliche Gebilde mit oder ohne Streifung, denen man in den angeführten Arbeiten dieselbe (musculäre) Herkunft zuschreibt, sind in meiner Geschwulst nicht aufgefunden worden, nur einige dickbauchige Zellen mit einer weniger deutlichen, offenbar modificirten Quer- oder Längsstreifung; immer aber war die spindelige Gestalt noch gut ausgeprägt. Auf den Glycogengehalt solcher Geschwulstzellen hat zuerst Marchand die Aufmerksamkeit gelenkt, in Rücksicht darauf, dass der centrale Theil der jungen Muskelfasern einer bestimmten embryonalen Entwicklungs-Periode granulirt erscheint und mit einer beträchtlichen Menge von Glycogen durchsetzt ist. Da aber das Glycogen leicht in Wasser löslich ist, kann die Faser in ihrem Innern auch ein helles Aussehen darbieten, anscheinend sogar

[1]) Marchand, a. a. O. Dieses Archiv C.
[2]) Ribbert, a. a. O. Dieses Archiv CXXX.
[3]) Wolfensberger a. a. O.

eine centrale Lücke enthalten[1]). Die Zellen und Fasern in meinem Fall sind aber meistens ganz solide und weisen nur in sehr kleiner Anzahl die centrale Höhlung auf; die Reaction auf Glycogen bleibt immer negativ, trotz aller möglichen Modificationen derselben. Freilich war das Präparat schon jahrelang in Spiritus aufbewahrt worden; aber schon bei der wiederholten Probe im frischen Zustande hatte die Lugol'sche Lösung Herrn Prof. von Recklinghausen immer nur ein negatives Resultat ergeben. Laut den Angaben auch anderer Autoren wurde das Glycogen in rhabdmyomatösen Geschwülsten nicht immer nachgewiesen.

Da nun die Querstreifung als ein Charakteristicum für die Muskelfaser anzusehen ist, insofern sie in keinem anderen Gewebs-Elemente zu constatiren ist, so denke ich, dass die vorliegenden Gebilde wenigstens im morphologischen Sinne als „Muskelfaser" bezeichnet werden dürfen, obwohl die übrigen biologischen Eigenschaften z. B. die Contractilität und die Doppelbrechung nicht constatirt worden sind. Der Nachweis der ersteren ist unmöglich bei dem gehärteten Präparat, und die letztere finde ich mit Marchand unnöthig. In diesem Sinne nehme ich die Bezeichnung „Rhabdomyosarcom" an, ohne aber damit unüberlegt aussprechen zu wollen, dass diese Faser ganz ebenso, wie die richtige quergestreifte Muskelfaser entstanden sein muss. Hinsichtlich der an Spindelzellen beobachteten Streifung hat schon Virchow[2]) in seinem classischen Werke die Möglichkeit hervorgehoben, dass Spindelzellen längsstreifig und auch mehr oder weniger querstreifig werden können. Solche Zellen erscheinen „wie quergestreift, jedoch so, dass die Querstreifungen nicht die gleichmässigen, continuirlichen Varicositäten bilden[3])." In meinem Fall aber sind die Querstreifungen so deutlich und so regelmässig aufgetreten, dass diese Spindelzellen dem Aussehen nach mit jungen Muskelfasern zu identificiren sind. Die Querstreifen erscheinen als ununterbrochene Linien in gleichmässigen Abständen von einander; sie nehmen in den Spindel-

[1]) Ranvier, Traité technique d'histologie 1875. p. 513.

[2]) Virchow, die krankhaften Geschwülste, Zweiter Band. S. 198. 1864—1865.

[3]) Virchow, ebendaselbst, S. 199. (Würzburger Verhandlung Bd. I. 1850. S. 190.)

zellen eine sehr grosse Strecke ein und treten, wo sie vorhanden, immer in relativ zahlreichen Zellen und Fasern auf. Ich meine daher, in meinem Falle handele es sich um etwas anderes, als in der Virchow'schen Beschreibung. Auch die von Virchow erwogene Möglichkeit, „ob nicht die Querstreifung der Muskeln nur die stärkere Entwickelung einer Eigenschaft sei, welche auch anderen faserigen Elementen zukommt und nichts Specifisches an sich hat[1])", hat bis jetzt Niemand in positiver Weise bestätigt und auf eine reale Unterlage gestellt.

Darf die Genese unserer neugebildeten „Muskelfasern" der bei den anderen Rhabdomyosarcomen behaupteten Herkunft gleichgesetzt werden? Die meisten Autoren, welche heterogene Rhabdomyome, beziehungsweise Rhabdomyosarcome beschrieben, führen die Entstehung der neuen Muskelfasern auf verlagerte embryonale Muskelkeime zurück. Zur Begründung dieser Ansicht wird meistentheils Folgendes angeführt: 1) dass diese Tumoren meistentheils angeboren sind, oder in früher Lebenszeit vorkommen, 2) dass sie in der Mehrzahl der Fälle an solchen Stellen gefunden werden, wo infolge einer Verschmelzung zweier Anlagen für den Einschluss von fremdartigen Keimen die Gelegenheit günstig ist, 3) dass in derartigen Geschwülsten verschiedene Gewebe neben einander vorkommen, und dieselben daher Mischgeschwülste genannt werden dürfen, 4) dass die mit Quersteifung versehenen Fasern und Zellen in allen wichtigen Punkten mit den embryonalen Muskelfasern übereinstimmen (Cohnheim, Ribbert in seiner letzten Arbeit, Hanau, Wolfensberger u. s. w.). Diese Auffassung passt für manche Rhabdomyosarcome ganz gut, und ich zweifle nicht, dass solche Tumoren wirklich vorkommen. Eine zweite Möglichkeit käme aber in Betracht, dass solche Rhabdomyome als homologe Bildungen aus einer embryonalen Anlage entstehen, wie es v. Recklinghausen zuerst an einer Herzgeschwulst nachgewiesen hat; noch in neuerer Zeit hat Kolisko bei einer Geschwulst im Myocard dieselbe Beschaffenheit der Fasern, wie an dem Herzfleisch eines 4 Wochen alten Foetus constatiren können.

Als ein drittes wäre die directe Neubildung vom präformirten Muskelgewebe aus zu berücksichtigen, wie es Buhl von seinen

[1]) Virchow, ebendaselbst.

beiden im willkürlichen Muskel entwickelten Myomen zugelassen hat. Die vierte Möglichkeit wäre eine Metaplasie von Zellen, und zwar der glatten Muskelzellen, oder eine Metaplasie der spindelförmigen Sarcomzellen zu quergestreiften Faserzellen.

Wie verhält sich nun mein Fall diesen Möglichkeiten gegenüber?

Zunächst kann man die dritte Möglichkeit der directen Neubildung aus dem präformirten Muskelgewebe ausschliessen. Die quergestreiften Faserzellen in meiner Geschwulst besitzen in keiner einzigen Beziehung irgend einen Zusammenhang mit den präformirten Muskelfasern. Ich habe ferner meine besondere Aufmerksamkeit darauf gelenkt, ob irgend eine Beziehung zwischen den Spindelzellen und präformirten Muskelfasern existirt, und ob die quergestreiften Geschwulstzellen indirecte Abkömmlinge von den präformirten Muskelfasern sein könnten. Die Umwandelung der Muskelfaser in Sarcomzellen, wie sie von Weber[1]) und Sakolow[2]) u. s. w. behauptet wird, ist wenigstens in diesem Präparate trotz aller Mühe nicht zu constatiren gewesen. Denn die Muskelfasern erschienen im Gegensatz zu den wuchernden Zellenmassen einfach atrophisch, und ihre spindelartigen Zellen lagerten immer nur im interstitiellen Bindegewebe. Zweitens muss die Möglichkeit einer Metaplasie glatter Muskelfasern in quergestreifte ausgeschlossen werden. Ja, unter den spindeligen Sarcomzellen fand ich solche Zellen, welche den glatten Muskelzellen äusserst ähnlich erschienen, und die sich mit den quergestreiften Geschwulstzellen hätten identificiren lassen, wenn ihnen nur eine Querstreifung eigen gewesen wäre. Im „Rhobdomyosarcom" sind auch von früheren Autoren glatten Muskelfasern höchst ähnliche Zellen beschrieben worden (Marchand, Langhans, Boström, Ribbert. Da auch ihre Anordnung öfters an den Aufbau eines Uterusmyoms erinnerte, namentlich in der Art der Durchkreuzung der Muskelfaserbündel, so führte Ribbert in seiner ersten Arbeit die

[1]) C. O. Weber: Ueber die Betheiligung der Muskelkörperchen und der quergestreiften Muskeln an den Neubildungen u. s. w. Dieses Archiv. Bd. XXXIX. S. 254.

[2]) Sakolow: Ueber die Entwickelung des Sarcoms in den Muskeln. Dieses Archiv, Bd. LVII, S. 321.

quergestreiften Zellen und Fasern auf eine Metaplasie glatter Muskelzellen zurück, und Rindfleisch[1]) hat beobachtet, dass Uebergänge zwischen glatten und quergestreiften Muskelfasern vorkommen. Ich schliesse diese Möglichkeit nicht absolut aus, obwohl die quergestreiften Muskelzellen der Embryonalzeit keinen Zusammenhang mit den glatten Muskelzellen haben. Ist doch die Wucherung von Geschwulstzellen, wie die Regeneration eines Gewebes, eine ganz andere Sache, als die embryonale Gewebsentwicklung. Dennoch halte ich in meinem Falle diese Hypothese für höchst unwahrscheinlich, deswegen, weil die betroffenen Organe mit glattem Muskelzellgewebe nicht zu thun haben.

Somit stehen nur die beiden anderen Möglichkeiten zur Discussion, nehmlich die Entwickelung der quergestreiften Faserzellen aus embryonalen Muskelkeimen, und ihre metaplastische Entstehung aus den spindelförmigen Sarkomzellen. Zunächst ist nun, wie schon oben erwähnt, der allmähliche Uebergang von den typischen spindelförmigen Sarcomzellen in die quergestreiften Rhabdomyoma-Zellen sehr deutlich nachzuweisen, so dass man nicht berechtigt ist, jene Spindelzellen als eine besondere Species gegenüber den Rhabdomyom-Zellen anzusehen, oder anzunehmen, dass eine besondere embryonale Zellenart, die zur Ausbildung von Querstreifen befähigt, mit den gewöhnlichen Sarcomzellen vermengt wäre. Offenbar entstehen also die Rhabdomyom-Zellen auf metaplastischem Wege aus den spindelförmigen Sarcomzellen. Diese Annahme einer solchen Metaplasie von Zellen erscheint keineswegs als etwas Neues. Ausser der Angabe Virchow's, wovon oben die Rede war, wird im Perl'schen Lehrbuch ein „Uebergang von Spindelzellen in junge quergestreifte Muskelfasern“[2]) in Betracht gezogen; Birch-Hirschfeld bemerkt gleichfalls: „Uebergänge zu quergestreiften Muskelfasern kommen vor in Form von Spindeln mit quergestreiftem Protoplasma“.[3]) Aus diesen kurzen Notizen kann ich aber nicht sagen, ob die Autoren damit ausdrücken

[1]) Rindfleisch, Lehrbuch der path. Gewebelehre. 6. Auflage, 1886, S. 160.

[2]) Perl-Neelsen: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie. 1886. S. 289.

[3]) Birch-Hirschfeld: Lehrbuch der allgemeinen patholog. Anatomie. Leipzig, 1896, S. 243.

wollen, dass sich gewöhnliche Sarcomzellen in Muskelzellen, bezw. in die mit Querstreifung versehenen Zellen umwandeln können, oder ob sie ein solches Sarcomgewebe im Auge haben, welches aus jungen Muskelzellen entstanden sei.

Nachdem sich nun durch meine Untersuchung die Metaplasie der Rhabdomyomzellen aus den spindelförmigen Sarcomzellen als wichtigstes Resultat ergeben hatte, entstand die weitere Frage, woher diese Sarcome stammen, und damit auch die schwierige Frage nach der Pathogenese der Geschwulst überhaupt. Wir kommen dadurch auf die oben zuerst angeführte Annahme einer embryonalen Keim-Anlage zurück. Wenn man, wie es allgemein geschieht, den Satz zulässt, dass alle deutlich quergestreiften Fasern Muskelfasern sind, und dass die Muskelfasern immer aus specifischen Muskelzellen entstanden sein müssen, kann man eigentlich die sämmtlichen Geschwulstzellen, ob quergestreift oder nicht, als junge embryonale Muskelzellen betrachten, welche sich in verschiedenen Entwickelungs-Stadien befinden. Es ist ja höchst unwahrscheinlich, dass die Muskelzellen aus gewöhnlichen Bindegewebszellen angebildet werden können. Die Ansicht Zenkers's, dass für die regenerative Neubildung das interfasciculäre Bindegewebe die Matrix abgiebt, dass also Muskelzellen aus Bindegewebszellen entstehen können, ist durch spätere genauere Untersuchungen (Neumann, Fraisse, Leven, Nauwerck, Volkmann u. s. w.) hinfällig geworden. Die Anschauung, dass die Spindelzellensarcome nichts anders, als junge Myome oder Neurome wären, wurde ein Mal durch Billroth[1]) vertreten. Andere Autoren, wie Cornil und Ranvier[2]), bezeichnen das Sarcom als eine Geschwulst, die aus rein embryonalem Gewebe oder aus demjenigen der ersten Uebergänge zum fertigen Gewebs-Elemente besteht. Wolfensberger[3]) fasst ebenso alle Spindelzellen, die neben den quergestreiften Geschwulstzellen auftreten, als eine niedere Stufe embryonaler Muskelzellen auf. Schliesst man sich dieser Ansicht betreffs

[1]) Billroth: Die allgemeine chirurgische Pathologie u. Therapie. 1875. S. 711. S. auch Billroth, Dieses Archiv. IX. S. 178.

[2]) Cornil et Ranvier: Manuel d'histologie pathologique, 1881. I. p. 144.

[3]) Wolfensberger a. a. O.

des Spindelzellensarcoms an, so kann man meinen Fall dahin erklären, dass ein gewisser Theil der embryonalen Muskelanlage nicht für die Gewebs-Entwickelung verbraucht wurde, und erst später durch eine Gelegenheitsursache, (z. B. durch den Reiz des Geschwürs und die Narbenbildung), in Wucherung gerathen ist, wobei gewisse Zellen durch weitere Differencirung (Querstreifung) ihre eigentliche Natur documentirten. Somit liegt in meinem Falle nicht eine Keim-Verirrung, wie man sonst für die meisten Rhabdomyome annimmt, sondern ein Differencirungs-Fehler vor. Die Endothel-Wucherung wäre erst durch den Reiz der Sarcombildung hervorgerufen worden. Obwohl die verschiedenen Momente, die man als Stütze für die Ansicht von der embryonalen Natur des Rhabdomyoms herangezogen hat, nicht alle in meinem Fall zutreffen, das hohe Alter, das deutliche Vorhandensein eines veranlassenden Momentes und die Localisation, so kann daraus nicht ein Einwurf gegen die Richtigkeit meiner Erklärung des Geschehens abgeleitet werden.

Zum Schluss bezeichne ich in aller Kürze als die wichtigsten Ergebnisse meiner Beobachtung:

1. die Combination eines sogenannten Cylindroms und eines Rhabdomyosarcoms in der willkürlichen Körper-Musculatur eines alten Individuums, und das gleichzeitige Auftreten endotheliomatöser Anordnung;

2. die hyaline Degeneration (Cylindrombildung) verschiedener Geschwulst-Elemente, sowohl der Blutgefässwand, als der Bindegewebsfasern und Geschwulstzellen, besonders der spindeligen Zellen, vielleicht auch vereinzelter Muskelfaser-Reste;

3. die metaplastische Entstehung mit Querstreifung versehener Zellen und Fasern, welche morphologisch als junge Muskelfasern zu bezeichnen sind, aus spindelförmigen Sarcomzellen.

Ich spreche meinem hochverehrten Lehrer Herrn Prof. von Recklinghausen meinen herzlichsten Dank aus für die freundliche Ueberlassung des Materials, sowie für die liebenswürdige Unterstützung bei der Durchsicht der Präparate und bei der Anfertigung dieser Arbeit.

### Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII:

Fig. 3. Wohlausgebildete quergestreifte Fasern. Sie sind in ziemlich reichlicher Menge mitten im Bündel der typischen spindeligen Sarcomzellen nachgewiesen worden. Hämatoxylin-Eosin, Glycerin. Zeiss 4. D D.

Fig. 4. Verschieden gestaltete Spindelzellen und Fasern mit Querstreifung. Zupfpräparat. Hämatoxylin-Eosin, Glycerin. Zeiss 4. D D.

### Berichtigung:

In meiner Arbeit „Ueber die Beziehungen der Myocarditis zu den Erkrankungen der Arterienwandungen" dieses Archivs, Band 159, Heft 8.

S. 451, Zeile 17 ist zu setzen:
„in vier von seinen Fällen" statt „in seinen 4 Fällen".
S. 488, Zeile 7 von unten:
„Oestreich" statt „Oesterreich".

# XII.

## Der intrapleurale Druck beim lebenden, gesunden Menschen.

(Aus dem Krankenhause der jüdischen Gemeinde in Berlin. Dirigirender Arzt: Sanitätsrath Dr. Lazarus.)
Von
Dr. E. Aron, Assistenzarzt.

Vor einer Reihe von Jahren fand ich[1]) bei einer Patientin, welche wegen eines Empyems der Pleurahöhle mittelst der Bülau'schen Heberdrainage behandelt wurde, als Mittelzahlen für den intrapleuralen Druck am lebenden Menschen:

auf der Höhe der Inspiration — 4,0 der Exspiration — 1,9 mm Hg im Liegen;

[1]) Dieses Archiv Bd. 126. 1891. p. 517. Ueber einen Versuch, den intrapleuralen Druck am lebenden Menschen zu messen.

auf der Höhe der Inspiration — 4,25 der Exspiration — 2,5 mm Hg beim Sitzen im Bett;
auf der Höhe der Inspiration — 5,1 der Exspiration — 3,0 mm Hg beim Sitzen auf einem Stuhle;
auf der Höhe der Inspiration — 7,61 der Exspiration — 4,33 mm Hg beim Sitzen auf einem Stuhl bei möglichst entfalteter Lunge.

In jener Arbeit habe ich die einschlägige Literatur, so weit dieselbe mir bekannt war, in Kürze angeführt und darf darauf wohl verweisen. Nur so viel möchte ich hier wiederholen, dass die von anderen Autoren an der Leiche gefundene Zahl des intrapleuralen Druckes für die Mittelstellung der Lunge — 6 mm Hg beträgt. Für die lebende Lunge wurde als Mittelzahl des intrapleuralen Druckes — 7,6 mm Hg als richtig angenommen.

In jener Arbeit schloss ich etwa folgendermaassen:

Bei dem uns zu unseren Versuchen zur Verfügung stehenden Individuum haben wir es mit einem hinsichtlich seiner Lungen nicht normalen zu thun. Aprioristisch hätte man nach den bisher bekannten Thatsachen vielleicht etwas grössere Zahlen bei Messungen des intrapleuralen Druckes und auch wohl grössere Differenzen zwischen den Werthen der Höhe der In- und den der Exspiration am lebenden Menschen erwarten dürfen. Wenn Donders bei seinen Leichen-Versuchen — 6 mm Hg als Mittelwerth des menschlichen intrapleuralen Druckes erhalten hat, so mussten wir am lebenden Menschen etwas höhere Werthe voraussetzen, wenn wir berücksichtigen, dass die Retractionskraft der lebenden Lunge eine grössere sein muss, als die der Leichenlunge. Zur Erklärung des Umstandes, dass die bei unserem Versuche sich ergebenden Zahlen theils kleiner, theils nicht beträchtlich grösser ausgefallen sind, als Donders sie gefunden hat, wird man in Erwägung ziehen müssen, dass wir es mit einer Patientin zu thun hatten, welche ein grösseres Pleuraexsudat bereits längere Zeit vor seiner Entleerung beherbergt hatte, deren Lunge füglich nicht mehr, wenigstens nicht bald nach Entleerung des Ergusses, völlig entfaltungsfähig war. Diese Fehlerquelle wird in geeigneteren Fällen von selbst fortfallen, beziehungsweise kleiner werden.

Mich interessirte es im höchsten Maasse, diese Untersuchungen fortzusetzen, um so gelegentlich mehr reelle Zahlen zu erhalten. Doch

sind hierfür geeignete Fälle sehr selten, und es bot sich mir bisher noch immer kein Fall, welcher vor dem damals zur Untersuchung benutzten besondere Vorzüge hatte. Ich beschloss daher diese Frage in anderer Weise zu lösen. Man kann vielleicht darüber streiten, ob man zu einem solchen Experiment, wie ich es am lebenden, gesunden Menschen auszuführen vorhatte, berechtigt sei. Bauend jedoch auf die Zuverlässigkeit der heutigen A- und Antiseptik entschloss ich mich dazu, nachdem ich ein geeignetes Individuum gefunden hatte, dem ich auseinandersetzte, was ich mit ihm vorzunehmen beabsichtigte. Um ihm nach Möglichkeit jeglichen Schmerz zu ersparen, und da ja Schmerzen die Athmung auch zu verändern im Stande sind, injicirte ich ihm vorher 0,02 Cocaïn an der Stelle, wo ich einstechen wollte. Dann stiess ich im 6. rechten Intercostalraum in der vorderen Axillarlinie einen luftdicht schliessenden, gut ausgekochten Fräntzel'schen Troikar von 2 mm Dicke in die Pleurahöhle ein. Derselbe war mit einem Glycerin-Manometer luftdicht verbunden. Das Manometer war mit Schwimmer und Zeichenfeder armirt. Wurde der Stachel des Troikars nunmehr zurückgezogen, so gab das Manometer sofort einen negativen Ausschlag, und es war jetzt ein Leichtes, die Druckänderungen in der Pleurahöhle während der Athmung auf einem rotirenden Papierstreifen in Form einer Curve sich aufzeichnen zu lassen. Als sich das Canülen-Fenster verlegte, gelang es anfangs durch erneutes Vorschieben des Stachels des Troikars dieses wieder frei zu machen und die unterbrochene Curve fortzusetzen. Dann versagte dies jedoch. Wie sich beim Herausziehen das Troikars aus der Brusthöhle herausstellte, war eine gröbere Gerinnung von Blut im Kanülen-Fenster eingetreten und hatte die weitere Curvenzeichnung unmöglich gemacht. Sonst hätte man den Versuch längere Zeit fortführen können. Nach vorsichtiger Entfernung des Instrumentes wurde die Stichöffnung verschlossen, und das betreffende Individuum ging sofort wieder an seine Arbeit als Hausdiener, als wäre nichts mit ihm passirt. Nachmittags stellten sich bei der Athmung vorübergehend etwas Schmerzen ein, welche jedoch sehr bald wieder verschwanden.

Bei der Anstellung eines solchen Experimentes ist selbstredend die allergrösste Vorsicht am Platze, und öfters diesen Versuch zu wiederholen, habe ich nicht recht den Muth gehabt,

da ja doch wohl gelegentlich mal ein unbeabsichtigter und unvorhergesehener Zufall, wie bei jedem chirurgischen Eingriff, sich ereignen könnte. Die Athmung war, so lange der Troikar in der Pleurahöhle sich befand, in keiner Weise tangirt. Der Mann athmete ruhig und gleichmässig ohne jegliche Beschwerde weiter. Als ich ihn jedoch aufforderte, möglichst tiefe Respirationen auszuführen, war ihm dies nicht möglich, worauf ich selbstredend davon Abstand nahm. Die bei tieferen Athmungen sich stärker bewegende Lungen-Oberfläche musste dabei natürlich an der Canüle in heftiger Weise reiben, ein Umstand, der mit unangenehmen, schmerzhaften Sensationen verbunden war. Ich habe also nur eine Curvenzeichnung und Messungen des intrapleuralen Druckes bei gewöhnlicher, ruhiger Respiration anstellen können. Immerhin dürften die Ergebnisse dieses Experimentes wohl einiges Interesse bieten.

Was die Gefahren anlangt, welche ein solches Vorgehen eventuell in sich birgt, so kann man eine Infection der Pleura wohl einigermaassen sicher vermeiden, nicht so sicher vielleicht, dass eine kleine Blutung dabei erfolgt, und vielleicht auch einige Tropfen Blutes in die Brusthöhle fliessen. Für ein gesundes Brustfell dürfte dies wohl kaum etwas auf sich haben. Das Blut wird wohl sehr schnell wieder resorbirt werden, da ja die gesunde Pleura alle Qualitäten einer serösen Membran besitzt, und als solche sicherlich zur Resorption von etwas Blut im höchsten Grade geeignet ist. Eine andere Gefahr, die eines etwaigen Lufteintrittes in die Brusthöhle, lässt sich wohl mit einiger Vorsicht sicher ganz ausschliessen. Sollte schliesslich beim Einstossen des Troikars die Lunge selbst verletzt werden, worauf man wohl vorbereitet sein muss, so hat dies wohl kaum eine ernste Bedeutung, vorausgesetzt, dass das Instrument sauber war. Um überhaupt ein derartiges Anspiessen der Lunge womöglich zu vermeiden, besonders da dann der Versuch der Druckmessungen misslingen würde, darf man nicht zu schnell und auch nicht zu tief, sondern mehr sondirend einstechen, nachdem man erst die Haut durchdrungen hat. Stösst man dann den Troikar langsam vor, so hat die Lunge Zeit und Gelegenheit auszuweichen. Zudem wird man die Canüle mittelst des Zeigefingers derart fixiren, dass es unmöglich ist, mit einem Ruck

zu tief in die Brusthöhle hineinzugerathen. Bei Punctionen zu diagnostischen Zwecken passirt es unzählige Male, dass man mit dem Instrument in die Lunge hineinkommt, ohne dass man davon böse Folgen zu sehen Gelegenheit hat. Um wie viel weniger würde dies einer gesunden Lunge schaden können!

Am 6. Juni 1896 führte ich bei einem 34jährigen, 165 cm grossen, gesunden, mässig kräftigen Manne Fr. F. diese Punction aus. Der Brustumfang desselben betrug in der Höhe der Mamma auf der Höhe der Inspiration 89 cm, auf der Höhe der Exspiration 85 cm, die vitale Capacität der Lunge 3950 cbcm. Der Eingriff selbst wurde ohne irgend welche Consequenzen überstanden. Ich habe den Mann des öfteren nachher noch untersucht, und konnte weder objectiv irgend welche Anhaltspunkte finden, welche eine schädliche Wirkung der Punction erwiesen hätten, noch gab derselbe selbst nachträglich irgend welche subjektiven Beschwerden an, welche er hierauf bezog.

Sobald der Stachel aus dem Troikar zurückgezogen, und die Oeffnung der Canüle frei gemacht war, ergab das Glycerin-Manometer einen negativen Ausschlag. Setzten wir unsere Kymographion-Trommel nunmehr in Bewegung, so erhielten wir eine Curve, welche ein getreues Abbild der Druckänderungen darstellte, wie sie bei der Athmung in der rechten Brusthöhle unseres Mannes statt hatten.

Bei der Beschreibung der bei diesem Versuche erhaltenen Curve müsste ich vielerlei wiederholen, was ich seiner Zeit in meiner früheren[1]) Arbeit des Näheren ausgeführt habe. Ich darf wohl, um Wiederholungen zu vermeiden, auf dieselbe hiermit verweisen. Wenn wir die beiden Curven, welche wir bei den Experimenten von damals und dem jetzigen erhalten haben, miteinander vergleichen, so fällt zunächst in die Augen, dass die Athmung bei unserem gesunden Versuchsobjecte langsamer von Statten geht, als bei jener Frau des ersten Versuches. Sowohl die In-, wie auch die Exspiration betheiligt sich an dieser Verlangsamung der Respiration, ein Unterschied, der sich darin markirt, dass sowohl der absteigende Schenkel der Curve, welcher der Inspiration entspricht, schräger verläuft, als auch dass der aufsteigende und auch der mehr horizontale Schenkel

[1]) a. a. O. S. 520.

der Curve, welcher der Exspiration angehört, weiter ausgezogen erscheint. Das sind quantitative Unterschiede, welche nicht ganz so überraschend sind. Ein lungengesundes Individuum wird wohl im Allgemeinen ruhiger, langsamer und gleichmässiger athmen, als ein solches, welches ein Pleura-Empyem überstanden hat.

Das Wichtigste von Allem bei diesem Experimente war mir die Messung des intrapleuralen Druckes selbst. Eine absolut gültige Zahl für diesen Werth anzugeben, ist unmöglich, da der intrapleurale Druck von der Tiefe der Athmung abhängig ist, und die Respiration sich fast nie ganz gleich bleibt. Bei allen Messungen, welche die Athmung betreffen, wird man nie absolut richtige und gültige Zahlen erhalten können, nicht einmal bei einem Individuum, geschweige denn berechtigt sein, diese ohne Weiteres auf ein anderes zu übertragen. Jedes Individuum wird hinsichtlich seines intrapleuralen Druckes seine eigenen Werthe aufweisen, ebenso wie jedes seine eigene, ihm adaequate vitale Lungen-Capacität besitzt. Um jedoch Zahlen zu erhalten, welche einigermaassen frei von ganz groben Fehlerquellen sind, wird man sich damit begnügen müssen, Mittelzahlen zu berechnen. Um bequem Vergleiche mit den in der Physiologie bekannten Werthen anstellen zu können, haben wir unsere Zahlen, welche das Glycerin-Manometer ergeben hat, in Quecksilberdruck umgerechnet. Bei 36 Messungen erhielten wir als Mittelzahlen für den intrapleuralen Druck auf der Höhe der Inspiration — 4,64, und auf der Höhe der Exspiration — 3,02 mm Hg bei ruhiger Athmung. Diese Zahlen mögen vielleicht etwas klein erscheinen im Vergleiche zu den Werthen von Donders und denen, welche wir selbst seiner Zeit erhalten haben. Vielleicht aber dürften sie sich dennoch mehr den normalen Werthen nähern, wenn man mehr in Betracht zieht, als dies bisher geschehen zu sein scheint, dass bei völliger Körperruhe im Allgemeinen oberflächer geathmet wird, und daher auch die Werthe des intrapleuralen Druckes kleiner sich erweisen, als man dies bisher wohl angenommen hat. In wie hohem Grade aber schon die kleinsten Aenderungen der Lage des Versuchsobjectes allein im Stande sind, die Athmung und damit die Werthe des intrapleuralen Druckes zu verändern, haben wir in jener früheren Arbeit gesehen.

Nebenbei möchte ich noch bemerken, dass der grösste Werth des intrapleuralen Druckes bei ruhiger Athmung für die Inspiration — 5,09 und der kleinste — 4,23 mm Hg betragen hat, während der grösste Werth für die Exspiration — 3,29, und der kleinste — 2,54 mm Hg ausmachte. Alle diese Zahlen haben nur für die ruhige, gewöhnliche Athmung Gültigkeit.

Seitdem die Chirurgen in letzter Zeit anscheinend mit etwas mehr Erfolg das schwierige Capitel der Lungen-Krankheiten unter gewissen, besonders günstigen Bedingungen zu erobern beginnen, wird sich vielleicht öfters Gelegenheit bieten, intrapleurale Druckmessungen am lebenden Menschen vorzunehmen, freilich nur bei Lungenkranken. Sapiejko (Kiew) scheint dies des öfteren schon ausgeführt zu haben. Die hierbei von ihm gefundenen besonderen Werthe sind mir unbekannt geblieben. Die auf diese Art und Weise gewonnenen Zahlen der Chirurgen werden jedoch selbstredend von den von uns am gesunden Menschen erhaltenen Werthen sich nicht unwesentlich unterscheiden müssen. Wenn ich an dieser Stelle vielleicht einschalten darf, obwohl es nicht unmittelbar zu meinem Thema gehört, so möchte ich glauben und behaupten, dass das von Sapiejko construirte oder (richtiger gesagt) angewendete Instrument nicht immer den diagnostischen Werth besitzt, den ihm Sapiejko vindicirt. Es wird mit demselben sicherlich passiren, dass man mit der Nadel, auch wenn die Lunge nicht mit der Costalwand verwachsen ist, direct in die Lunge hineingelangt und nicht in die freie Pleurahöhle. Dann wird man nicht einen negativen Druck erhalten können, ohne dass an der betreffenden Stelle Verwachsungen vorhanden sind. Man wird also, wenn man Sapiejko folgt, unter Umständen zu einer falschen Diagnose kommen, welche bei weiterem, ev. operativen Vorgehen sogar verhängnissvoll werden kann. Mit Hülfe dieses Armentariums kann man nach meiner Ansicht nur aussagen, dass, wenn das Manometer einen negativen Druck angiebt, man sich mit der Hohlnadel in der freien Brusthöhle befindet, dass also die Lunge an dieser Stelle mit der Brustwand nicht verwachsen ist. Man ist aber nicht auch berechtigt zu behaupten, dass, wenn der Manometer-Ausschlag ein positiver ist, wenn man sich mit der Hohlnadel also in der Lunge be-

findet, die Lunge an dieser Stelle mit der Brustwand verwachsen sein muss, wenn ich natürlich auch nicht bestreiten will, dass sie unter Umständen hier verwachsen sein kann[1]).

Neuerdings hat Murphy[2]) eine Ausheilung und Obliteration von Cavernen zu erreichen versucht, indem er die betreffende Lunge ausser Function setzte. Dies erzielte er dadurch, dass er in die betreffende Pleurahöhle 50—200 cbcm Stickstoff injicirte, bis auf der betreffenden Seite kein Athemgeräusch mehr zu hören war. Das Gas soll nun Monate lang (3—6 Monate) in der Brusthöhle verbleiben, ohne dass es sich wesentlich resorbire. — Gegen diese Art der Behandlung möchte ich einige, wie mir scheint, gewichtige Bedenken geltend machen. Zunächst möchte ich erwähnen, dass es nach Experimenten[3]), welche freilich an Kaninchen angestellt worden sind, recht gefährlich ist, in eine Pleurahöhle so viel Luft zu injiciren, bis die betreffende Lunge nicht mehr athmet. Die Bedenklichkeit der Situation erkennen wir deutlich an der Blutdruck-Curve, welche dann sehr beträchtliche Schwankungen aufweist. Beeilen wir uns nicht, den intrapleuralen Druck schleunigst wieder zu erniedrigen, so geht das Thier unter allgemeinen Krämpfen sehr schnell zu Grunde. Möglicherweise könnten jedoch in dieser Hinsicht beim Menschen die Dinge etwas anders liegen, wenn mir dies freilich auch recht unwahrscheinlich erscheint. — Eine fernere, nicht minder wichtige Erwägung, welche auf alle Fälle zu beachten sein wird, besteht darin, dass nach unseren sonstigen Erfahrungen es geradezu unmöglich ist, dass eine Lunge, welche 3—6 Monate collabirt gewesen ist, noch functionstüchtig sein kann. Wir wissen vielmehr, dass bereits nach vier Wochen etwa der Zeitpunkt gekommen ist, wo wir spätestens für eine Wiederentfaltung der betreffenden Lunge Sorge tragen müssen, wenn dieselbe nicht unrettbar verloren gehen soll. — Drittens möchte ich glauben, dass es nicht zutrifft, dass der in die Pleurahöhle injicirte Stickstoff Monate lang in der That unresorbirt in der Brusthöhle verbleibt. Nach

[1]) Man kann, auch ohne dass eine Verwachsung besteht, mit der Canüle, besonders aber, wenn dieselbe scharf ist, direct in die Lunge kommen.

[2]) C. Wood: New-York med. Journ., 30., XII., 1899.

[3]) Aron: Experimentelle Studien über den Pneumotharax. Dieses Archiv Bd. 145. 1896 u. Tafel XI, Inj. der 9. 10 cbcm.

unseren eigenen Beobachtungen bei einem Falle von Pneumothorax[1]) bei einem Menschen wissen wir in Folge wiederholter Druckmessungen in der Brusthöhle ganz exact, dass schon nach 14 Tagen der grösste Theil des ausgetretenen Gases wieder resorbirt war; nach 4 Wochen war bereits alles Gas durch Resorption entfernt. Da nun die Atmosphären-Luft, wie sie beim Pneumothorax in die Pleurahöhle austritt, zu 79 Volumen-Procent aus N besteht, so werden wir keinen so wesentlichen Unterschied zwischen Austritt von Atmosphären-Luft in die Brusthöhle und Injection von reinem Stickstoff in die Pleurahöhle annehmen können. — Schliesslich möchte ich noch erwähnen, dass es mir zum Mindesten zweifelhaft erscheint, ob die Inactivität einer tuberculösen Lunge in der That so überaus zweckentsprechend für die Ausheilung des Krankheits-Processes sein kann. Wir haben ja gerade darin eine Haupt-Ursache für das primäre Erkranken der Lungenspitzen erkannt, dass diese bei der Respiration relativ ruhig stehen. Dasselbe Agens soll also bald die Ursache für die häufige und primäre Erkrankung dieser Theile abgeben, bald hinwiederum soll es in therapeutischer Beziehung zur Ausheilung dieser bereits erkrankten Abschnitte herangezogen werden. Wenn Murphy anführt, dass wir in jenen Fällen, welche wir klinisch als ausgeheilte Lungen-Phthise bezeichnen, oft einen Collaps der betreffenden Seite constatiren können, und hierin eine Stütze für seine Methode der chirurgischen Behandlung von Lungen-Cavernen sucht, so scheint er mir Ursache und Folge miteinander zu verwechseln. Die Erkrankung heilt nicht aus, weil die betreffende Seite schrumpft, sondern doch wohl, weil der Heerd ausheilt, schrumpft dieselbe Seite. Das Narbengewebe retrahirt sich erst secundär.

Die Erforschung des intrapleuralen Druckes hat nicht nur wegen seiner Bedeutung für die Respiration selber besondere Wichtigkeit, sondern steht bekanntlich auch in inniger Beziehung zu der Blut- und Lymph-Bewegung, und verlangt auch aus diesem Grunde unser ganz besonderes Interesse.

[1]) Aron: Zur Behandlung des Pneumothorax. Deutsche Medicinische Wochenschrift, 1896, No. 36.

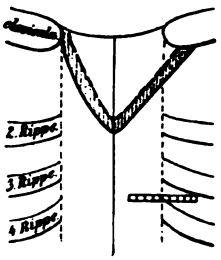



Fig. 1.

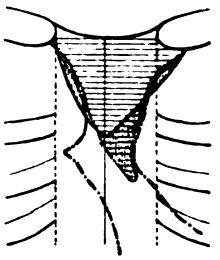


Fig. 2.

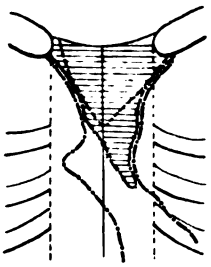


Fig. 3.

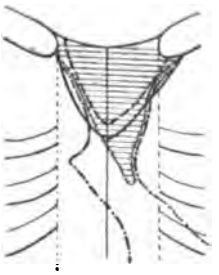


Fig. 4.

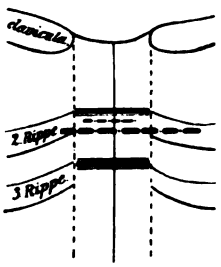



Fig. 5.

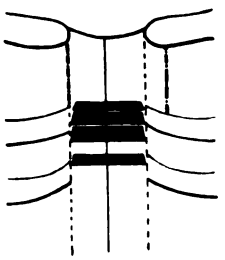


Fig. 6.

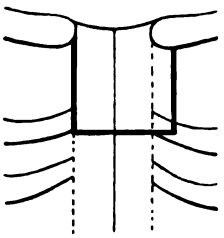


Fig. 7.

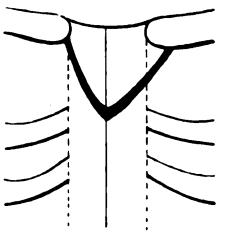


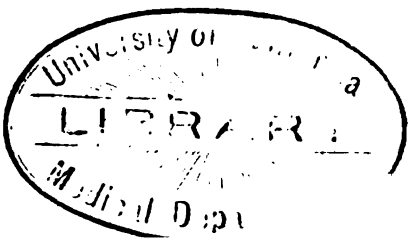
Fig. 8.

Fig 2

Fig. 1.

University of California
LIBRARY
Medical Department

University of California
LIBRARY
Medical Department


LIBRARY

LIBRARY
OF THE
NIVERSITY
OF
CALIFORNIA

# Archiv

für

# pathologische Anatomie und Physiologie

und für

# klinische Medicin.

Bd. 160. (Fünfzehnte Folge Bd. X.) Hft. 2.


## XIII.

## Die Rolle des Eisens bei der Blutbildung.

### Zugleich ein Beitrag zur Kenntniss des Wesens der Chlorose.


(Aus der med. Klinik des Herrn Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Weber in Halle a. S.)

Von

Assistenzarzt Dr. med. A. Hofmann,

z. Z. Oberarzt der Klinik des Herrn Prof. Dr. Frhr. v. Mering.


Die Frage, in welcher Weise das Eisen bei der Heilung chlorotischer und anämischer Zustände seine Wirksamkeit entfalte, harrt bis auf den heutigen Tag ihrer Entscheidung. Denn wenn auch unsere Kenntnisse durch eine Reihe von Arbeiten der letzten Jahre wesentlich gefördert worden sind, so war uns dadurch doch noch kein Einblick in die geradezu specifische Wirkung dieses Mittels bei den erwähnten Krankheitszuständen eröffnet.

Ich verzichte an dieser Stelle darauf, die Litteratur der früheren Jahre im Einzelnen anzuführen, da ich dieselbe in einer früheren Arbeit[1]), in, wie ich glaube, erschöpfender Weise zusammengestellt habe. Ich berücksichtigte dabei vor Allem die Untersuchungen, welche sich mit der Frage der Resorption

[1]) A. Hofmann: Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im menschlichen und thierischen Organismus. Dieses Archiv Bd. CLI.

des Metalles beschäftigten, und bemerkte, dass es im Wesentlichen zwei Untersuchungsmethoden waren, die zur Anwendung kamen: meist wurde die Menge des eingeführten Eisens mit der vom Organismus wieder ausgeschiedenen verglichen oder der Gehalt der verschiedenen Organe an Eisen nach Darreichung desselben untersucht. Warum die erste Gruppe von Untersuchungen stets zu dem Resultate kam, dass fast alles Fe wieder mit dem Kothe entleert würde und nur minimale Mengen zur Aufnahme gelangten, liegt jetzt auf der Hand, nachdem die Aufnahme des Metalles durch das Duodenum und seine Wiederausscheidung durch das Colon erwiesen ist. Schliesslich wandte man die mikro-chemische Reaction zur directen Beobachtung der Resorptionsvorgänge an.

Führten auch die Resultate der früheren Arbeiten zu keiner einmüthigen Auffassung, so glaubte man doch, dass das Metall vom Organismus aufgenommen, sehr bald aber wieder ausgeschieden werde. Durch die Arbeiten Hamburgers[1]) wurde aber diese Lehre ins Wanken gebracht. Da er nach Fe-Darreichung keine Vermehrung des Harneisens, auch keine gesteigerte Ausscheidung durch die Galle und die Darmwand fand, fast die ganze Menge des eingeführten Metalles aber wieder im Kothe erschien, so kam er zu dem Schlusse, dass nur minimale Mengen desselben zur Resorption gelangten. Und als dann Bunge[2]) behauptete, dass nur das in der Nahrung als eine complicirte Verbindung enthaltene Fe zur Resorption gelange, die medicamentellen Eisenpräparate aber nur insofern indirect wirkten, als sie sich im Darme zu Schwefeleisenverbindungen umwandelten und so das organische Eisen vor Zersetzung schützten, erfreute sich diese Hypothese jahrelang einer fast allgemeinen Anerkennung. Nur Wenige, wie Harnack[3]), glaubten, dem Eisen eine andere Rolle zuschreiben zu müssen.

[1]) Hamburger: Die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschrift f. physiolog. Chemie. II. 1878 und IV. 1880.

[2]) Bunge: Ueber die Assimilation des Eisens. Zeitschrift f. physiolog. Chemie IX. 1885. Lehrbuch der physiologischen und pathologischen Chemie.

[3]) Harnack: Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883. S. 457 u. 459. — Münchener medicin. Wochenschrift. 1894. S. 876.

Erst die Arbeiten der letzten Jahre waren im Stande, die Autorität Bunges zu widerlegen, und es gelang zuerst Macallum[1]) auf mikro-chemischem Wege die Resorption des per os gereichten Metalles in den Epithelien des Dünndarmes direkt zu beobachten. Ihm folgte Hall[2]), der nach Fe-Gaben gleichfalls die Aufnahme durch die Epithelien des Duodenums verfolgen konnte und sich das Eisen vor Allem in Leber und Milz niederschlagen sah. Er glaubte, dass es auf dem Wege der Blutbahn weitergeführt werde und zur Bildung von Hämoglobin diene, da sich dieses vermehre. Gaule[3]) wies gleichfalls nach Darreichung von verdünntem Eisenchlorid und Carniferrin die Resorption im Dünndarme durch die centralen Lymphgefässe der Zotten nach und fand schon nach 40 Minuten in der Lymphe des Ductus thoracicus das Metall wieder. Er glaubt, dass das anorganische Fe sich im Magen mit einem Kohlehydrat paare, dass diese Verbindung im Dünndarme wieder gelöst werde und dass es sich dann in den Lymphbahnen mit einem Eiweisskörper zu einer organischen Verbindung vereinige. Fast gleichzeitig mit Gaule theilten Hochhaus und Quincke[4]) die Resultate ihrer Untersuchungen mit, die sie schon vorher auf dem Congresse für innere Medicin bekannt gegeben hatten. Nach ihnen wird medicamentös eingeführtes Eisen ausschliesslich im Duodenum resorbirt und durch die Lymphbahnen den Mesenterialdrüsen zugeführt, vielleicht auch theilweise durch die Blutgefässe aufgenommen. Da auch das Cöcum eine mikro-chemische Fe-Reaction gab, deren Bild sich von dem des Resorptionsvorganges im Dünndarme unterschied, nahmen sie an, dass eine Wieder-

[1]) Macallum: Of the absorption of iron in the animal body. Journal of Physiolog. XVI. 1894.

[2]) Hall: Ueber die Resorption des Carniferrins. Archiv für Anatomie und Physiologie. Phys. Abth. 5 u. 6, 1894. — Ueber das Verhalten des Eisens im thierischen Organismus. Ebendaselbst 1 u. 2 1896.

[3]) Gaule: Ueber den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanale. Deutsche medicin. Wochenschrift. 1896 No. 19. — Der Nachweis des resorbirten Eisens in der Lymphe des ductus thoracicus. Ebendaselbst 1896 No. 24.

[4]) Hochhaus und Quincke: Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. Archiv für experiment. Pathologie u. Pharmakologie 1896.

ausscheidung des Metalles in diesem Darmabschnitte vor sich ginge. Die Versuche wurden an Mäusen, Fröschen, Kaninchen und Meerschweinchen mit Carniferrin, Ferratin, Ferropeptonat und Ferr. hydric. angestellt und ergaben im Ganzen übereinstimmende Resultate.

Nachdem durch diese Arbeiten zuverlässiger Forscher die thatsächliche Resorption auch anorganischer Eisenpräparate beim Thiere zweifellos nachgewiesen war, erübrigte es zunächst noch, diesen Nachweis auch beim Menschen zu führen. Honigmann[1]) hatte Gelegenheit, an einer Patientin mit einer Fistel des unteren Ileums nach der Darreichung von Ferr. citric. die Aufnahme des Metalles in einer absolut grossen Menge durch den Dünndarm und eine Wiederausscheidung durch den Dickdarm zu beobachten. Ich selbst[2]) untersuchte an der Züricher medicinischen Klinik die Organe einer Reihe von Personen, welche Fe in medicamentösen Dosen und solcher, die keines erhalten hatten. Es konnte der Nachweis geführt werden, dass sowohl das Fe der Nahrung als auch medicamentöse Gaben im Duodenum zur Resorption, im Colon und Rectum, daneben auch in ganz geringem Grade durch die Nieren zur Ausscheidung gelangen und in Milz und Leber in grösserer Menge deponiert werden. Dass der Fe-Gehalt der Colonwand wirklich als das Resultat eines Ausscheidungsprocesses aufzufassen ist, bewies ich durch den Thierversuch, indem ich nach der subcutanen Application von Eisen das Duodenum nur in geringem Grade Fe-haltig oder fast frei davon fand, die Dickdarmwand aber eine starke Eisenreaktion geben sah. Im Uebrigen konnte ich die Resultate der vorhergehenden Autoren bestätigen. Cloetta[3]) beschäftigte sich gleichfalls mit der Frage der Eisenresorption und glaubt, dass nur Fe in organischer Form resorbirt werde, dass aber die anorganischen Eisenverbindungen sich in organische umwandeln müssten. Vergleiche zwischen Ferr. lactic. und Ferratin liessen

[1]) Honigmann: Beiträge zur Kenntniss der Aufsaugungs- und Ausscheidungsvorgänge im Darme. Archiv für Verdauungskrankheiten Bd. II. Heft 3.

[2]) A. Hofmann a. a. O.

[3]) Cloetta: Archiv f. experiment. Pathologie und Pharmakologie 1897. XXXVIII. 3 u. 4.

ihn zu dem Schlusse gelangen, dass die anorganischen Verbindungen, die sich erst in Ferratin umwandelten, schlechter resorbirt würden wie dieses, dass sie aber trotzdem zur Hämoglobinbildung verwandt würden. Hari[1]) will nach Gaben von Ferr. reduct. beim Hunde auch Aufnahme des Metalles durch die Cylinderepithelien des Magens beobachtet haben.

So weit waren bis jetzt die Untersuchungen gediehen, ohne dass man über die Art und Weise, wie das Eisen im Organismus wirke, eine Vorstellung erlangt hätte. Schon lange hatte man sich die Sache so gedacht, dass bei der Chlorose, wo ja mit dem Fe die glänzendsten Resultate erzielt werden, der Organismus an ihm verarmt sei, und dass mit der Zufuhr des fehlenden Metalles auch der Hämoglobingehalt des Blutes wieder steige und Heilung einträte. Diese durch ihre Einfachheit fast verblüffende Theorie blieb indessen nicht unwidersprochen. Mit Recht wandte man dagegen ein, dass der Körper, dessen gesammter Eisengehalt bei einem Erwachsenen von 70 kg durchschnittlich 3,017 g beträgt und der in seiner täglichen Nahrung etwa 0,06—0,09 g Fe aufnimmt, hinreichend viel von dem Metalle besitze, um den Bedarf des Hämoglobins an Fe, der 0,42 pCt. ausmacht, zu decken. Dieser Anschauung gegenüber betonten wieder Andere, dass es Fälle gäbe, in denen der Körper durch eine gestörte Resorption des Nahrungseisens so sehr an Fe verarme, dass sein Gehalt selbst zur Hämoglobinbildung nicht ausreiche. So wies Schmiedeberg[2]) noch in letzter Zeit auf diese asiderotischen Zustände hin, wo in Folge abnormer Verhältnisse im Darme das Fe der Nahrung nicht zur Resorption gelange, sich dann das Bild der Chlorose entwickele und man dann zu dem Eisen seine Zuflucht nähme. Wörtlich fährt er fort: „Aber der Erfolg ist dann in der Regel mindestens ein unsicherer, weil die gewöhnlich gebrauchten Präparate namentlich bei Kindern schlecht vertragen und kaum resorbirt werden und ausserdem nicht die Fe-Verbindungen sind, welche der Organismus braucht.“ Derselben Ansicht huldigte Bunge[3]), als er seine bekannte Theorie

[1]) Hari: Archiv für Verdauungskrankheiten. IV. 2.

[2]) Schmiedeberg: Ueber das Ferratin u. s. w. Archiv für experiment. Patholog. u. Pharmakologie. 1894. Bd. 33.

[3]) Bunge: a. a. O.

aufstellte. „Zum Glücke für die Patienten“ gelange das Fe, welches die Aerzte den Chlorotischen gäben, gar nicht zur Resorption, denn gelangten Fe-Salze ins Blut, so träten Vergiftungserscheinungen auf ähnlich denen der Arsenwirkung. Der asiderotische Zustand der Bleichsüchtigen werde nur durch eine indirecte Wirkung der anorganischen Eisenpräparate beseitigt. Nachdem durch die oben erwähnten Arbeiten aber die Resorption des anorganischen Eisens erwiesen worden ist, auch andere, weiter unten zu erwähnende Untersuchungen gezeigt haben, dass der Chlorose keineswegs immer eine Störung der Darmthätigkeit eigen ist, gewann wieder eine schon früher von Harnack[1]) und v. Noorden[2]) ausgesprochene Ansicht an Wahrscheinlichkeit, dass die Wirkung des Eisens nur in einem Reize auf die blutbildenden Organe bestehe. Dieser Anschauung aber vermag sich Krehl[3]) nicht anzuschliessen, da er nicht einsehen kann, warum das resorbirte anorganische Eisen, das doch auch als Eisenalbuminat, einer organischen Verbindung kreise, besser wirken solle, als das von vorn herein in organischer Verbindung zugeführte Metall. Warum dies aber doch der Fall ist, werden die nachfolgenden Untersuchungen ergeben.

Welche von diesen Vermuthungen — denn mehr wie solche sind die bisher angeführten Ansichten nicht — ist nun die richtige? Dient das Metall nur als Baustein für das eisenhaltige Hämoglobinmolekül, oder stellt es einen Reiz für die blutbildenden Organe dar? In welcher Weise vollzieht sich dieser Reiz und wo setzt er an? Befördert das Metall durch Hyperämie der Magen- und Darmschleimhaut nur die Resorption der Nahrungsmittel, wie Andere meinen, oder wirkt es auf eine andere, ganz ungeahnte Weise?

Die Beantwortung dieser Fragen hat ein zweifaches Interesse. Einmal ein mehr theoretisches. Denn es muss uns mit dem Gefühle des Unbefriedigtseins erfüllen, wenn wir uns so baar jedes tieferen Einblickes in die Wirkung eines Mittels

[1]) Harnack: a. a. O.

[2]) v. Noorden: Lehrbuch der Patholog. des Stoffwechsels. — Die Bleichsucht (Nothnagels Handbuch). — Berliner klin. Wochenschrift. 1894 No. 34. — Berliner klin. Wochenschr. 1895 No. 9 u. 10.

[3]) Krehl: Pathologische Physiologie 1898. S. 134.

sehen, das wie kaum ein zweites in unserem Arzneischatze als ein fast unfehlbares bezeichnet werden kann. Noch grösser aber wäre der praktische Gewinn, wenn wir durch die Lösung dieser Frage entscheiden könnten, welches von der reichen Auswahl der uns zur Verfügung stehenden Präparate den Vorzug verdiene, ob es das Metall als solches ist, dem wir unsere therapeutischen Erfolge zu verdanken haben, oder ob die Hauptrolle die mehr oder minder glücklich gewählte Herstellung der zahlreichen modernen, „organischen" Fe-Präparate spielt, bei der man sich bemüht, das Metall möglichst in der Form zu reichen, wie es im Organismus gefunden wird oder zur Aufnahme gelangt.

Während meiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand hatte ich bei der Untersuchung der Präparate die Anschauung gewonnen, dass doch recht beträchtliche Mengen des Eisens sowohl im Dünndarme resorbirt als auch in Milz und Leber aufgespeichert und im Colon wieder ausgeführt würden, und dieses Eindruckes wird sich Niemand erwehren können, der meine diesbezüglichen Abbildungen betrachtet. Diese Thatsache und die klinische Erfahrung, dass man das Eisen in nicht zu zaghaften Dosen geben soll, sowie endlich die vorzügliche Wirksamkeit des reinen Metalles, des Ferr. pulverat. oder Ferr. hydrogen. reduct, liessen mich der Ansicht zuneigen, die in dem Fe. nur ein Reizmittel für die blutbildenden Organe erblickt.

Meine Versuche, die ich zur Entscheidung dieser Frage anstellte, richteten sich deshalb und vor Allem auf die histologische Untersuchung der als blutbildend angesehenen Organe, berücksichtigten daneben aber natürlich auch die anderen in Betracht kommenden Factoren, die Zählung der rothen Blutkörperchen, die Bestimmung des Hämoglobins, die Verfolgung der Wege, welche das resorbirte Metall im Organismus einschlägt, die Wirksamkeit verschiedener Präparate, die Wirkung bei anämischen und gesunden Thieren u. s. w.

Ich bediente mich des Thierversuches und es kamen im Ganzen achtundneunzig Kaninchen zur Untersuchung. Die grosse Zahl der Versuche lässt mich von einer Wiedergabe aller einzelnen absehen und sollen aus jeder Versuchsgruppe nur einige mitgetheilt werden.

Entsprechend der Fragestellung, die ich mir zu Beginn der Untersuchung vorlegte, gliedert sich unser Gegenstand in eine Reihe einzelner Kapitel. Im Interesse der Uebersichtlichkeit will ich nach diesen geordnet unser Thema besprechen und Versuchsanordnung und Untersuchungsmethoden jeweils an der betreffenden Stelle angeben.

## I.

Als erste und wichtigste Frage erschien mir die: Lässt sich der Eintritt des Metalles in die sogenannten blutbildenden Organe selbst nachweisen? Zu ihrer Entscheidung untersuchte ich in allen Fällen das Knochenmark und die Milz, in mehreren auch die mesenterialen Lymphdrüsen auf ihren Eisengehalt. Nebenbei wurden auch gewöhnlich Leber und Nieren daraufhin geprüft.

Das Knochenmark wurde als ganzes Säulchen von einer Länge von ½—1 cm je nach der Grösse des Thieres aus verschiedenen Stellen des Humerus, Radius, Femur und der Tibia entnommen, wie die anderen Organe in 70procentigen Alkohol, dem 5 pC. $(NH_4)_2S$ zugesetzt war, eingelegt und nach 24 Stunden in absoluten Alkohol gebracht, dem noch einige wenige Tropfen Schwefelammonium zugegeben waren. Bei allen Fe-Thieren zeigte sich bald nach ½ bis mehreren Stunden eine Verfärbung des Markes von einem grau-schwärzlichen bis zu einem deutlich grünen Farbenton. Besonders in die Augen springend war diese Eisenreaction des Markes, wenn man es verglich mit dem der Thiere, welche kein Fe bekommen hatten. Da meist Parallelversuche angestellt wurden mit Thieren mit und ohne Fe-Gaben, so konnte man schon makroskopisch mit Sicherheit nach wenigen Stunden bestimmen, von welchem Kaninchen das betreffende Markstück stammte. Zwar verlor auch das Mark der Thiere ohne Fe seinen mehr oder minder rothen Farbenton, um in einen schmutzigrothen überzugehen, doch konnte er niemals mit dem durch die Bildung von Schwefeleisen hervorgerufenen verwechselt werden.

Die Milz war stets das Organ, welches sich am schnellsten und intensivsten, nach längeren Fe-Gaben schon nach wenigen Minuten dunkelgrün färbte, zuweilen auch bei Thieren, welche

kein Eisen bekommen hatten. Doch war der Unterschied in der Stärke der Reaction auch hier stets ein unverkennbarer zwischen Thieren mit und ohne Fe.

Auch bei den Drüsen zeigte sich dieser Unterschied, indem nach Eisengaben eine meist hellgrünliche Färbung auftrat, die an Intensität die nur wenig oder gar nicht verfärbten Drüsen der Fe-freien Thiere übertraf.

Waren die Stücke 24 Stunden in absolutem Alkohol gehärtet, so wurden sie in Paraffin eingebettet, aus verschiedenen Partieen des Paraffinblockes Schnitte entnommen (aus jedem Blocke etwa 6 Schnitte) und auf einem Objectträger mit Eiweiss-Glycerin fixirt. Durch längeres Verweilen in Xylol wurde das Paraffin wieder gründlich aus den Schnitten entfernt und diese cr. 1 Stunde in $(NH_4)_2S$ gebracht. Nachdem sie kurz mit destillirtem Wasser abgespült waren, wurden sie in Glycerin unter dem Deckglase betrachtet.

Es ergab sich hierbei, dass in allen Fällen, in denen die Versuchsthiere Eisen bekommen hatten, dieses in ihrem Knochenmarke nachweisbar war. Mit Leichtigkeit liess sich besonders an dünnen Schnitten erkennen, dass es auch hier eisenbeladene Transportzellen waren, welche diffus grün gefärbt und mit mehr oder weniger reichlichen schwarzgrünen Körnchen, meist 2—5 an der Zahl, erfüllt waren. Gewöhnlich traf man diese Zellen am reichlichsten in den Markpartieen an, welche den oberen Theilen der Extremitäten entnommen waren, das heisst im Allgemeinen mehr in dem rothen, weniger reichlich, wenn auch noch in absolut grosser Zahl in dem fetthaltigen und zellarmen Marke. Ein constanter Befund bezüglich ihrer Vertheilung in den einzelnen Schnitten liess sich nicht erheben, bald fanden sie sich reichlicher im centralen, bald mehr im peripherischen Theile, bald gleichmässig in der ganzen Ausdehnung des Präparates, sodass der Schnitt bei schwacher Vergrösserung wie mit kleinsten grünen Stippchen besprenkelt aussah. Bei stärkerer Vergrösserung erkannte man, dass die eisenhaltigen Zellen meist einzeln lagen, oft aber auch zu zweien oder dreien nebeneinander. Um die Lage dieser Zellen genauer studiren zu können, fertigte ich mehrere Präparate nach der Stieda'schen Methode an, das heisst, ich wandte die Berlinerblau-

Reaction mit Alaunkarmin-Färbung an. Es zeigte sich hierbei, dass die Fe-Zellen nicht nur in den Gefässen und feineren Capillaren des Markes, sondern auch und zwar vorwiegend in den weiten, zwischen dem Markparenchym durchziehenden netzförmigen Blutbahnen und in dem Parenchym selbst vorhanden waren. Aus den Untersuchungen von Hoyer[1]), die Rüdinger[2]) bestätigen konnte, wissen wir, dass der Hauptarterienstamm in der Mitte des Markes sich seitlich verzweigt und in feine Capillare vertheilt, die dann plötzlich in weite, netzförmige Kanäle ohne Endothelwandung übergehen. Diese sind von einer feinsten, von den Elementen des Reticulums gebildeten Adventitia begrenzt. Auch nach Rindfleisch[3]) besitzen die Arterien und arteriellen Capillaren äusserst zarte Wandungen. Diese Capillaren gehen unter plötzlicher Erweiterung ihres Lumens um das Drei- bis Vierfache in wandlose venöse Capillaren über, in denen das Blut mit den Zellen des Markparenchyms direct in Berührung kommt. Hier, wo der Blutstrom ein sehr verlangsamter ist und ein unmittelbarer Contact zwischen Markgewebe und circulirendem Blute stattfindet, erscheinen die eisenhaltigen Zellen in grösserer Menge und dringen auch in das Markparenchym ein. Sie finden sich hier in unvergleichlich grösserer Zahl wie in den Gefässstämmen des Markes, wo sie nur in einzelnen Exemplaren angetroffen werden. Die Reichhaltigkeit des Markes an diesen Zellen war eine schwankende. Wenn auch nach längeren Eisengaben ein starker Fe-Gehalt desselben nie vermisst wurde, so trat er zuweilen schon nach wenigen Tagen und bei kleinen Gaben auf. Stets waren aber die eisenbeladenen Transportzellen in einer Menge vorhanden, dass an einer ausgiebigen Resorption im Dünndarme nicht gezweifelt werden kann. Es hätte die vorliegende Arbeit zu weit ausgedehnt und liegt auch ausserhalb der von mir zunächst verfolgten Frage, wenn

[1]) Hoyer: Zur Histologie des Knochenmarkes. Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1869. 16 u. 17. — Hoyer und Strowinsky: Ueber den feineren Bau des Knochenmarkes bei Kaninchen und Hunden. Zeitschrift f. wissensch. Zoologie. 1872. Bd. XII.

[2]) Rüdinger: Ueber die Gefässanordnung in den Gehörknöchelchen, Centralblatt f. die med. Wissensch. 1869. 23.

[3]) Rindfleisch, Ueber Knochenmark und Blutbildung. Archiv f. mikroskop. Anatomie. Bd. XVII. 1880.

ich durch quantitative chemische Bestimmungen diese Beziehungen weiter verfolgt hätte; doch scheint dies sicher zu sein, dass das Knochenmark nicht als Aufstapelungsplatz für Eisenzellen ähnlich wie Milz und Leber dient, sondern dass sein Gehalt an ihnen abhängt von der Zahl der zu- und abgeführten Exemplare und der Schnelligkeit des Blutstromes in den weiten netzförmigen Bahnen. Für unsern Zweck genügt die Thatsache, dass sowohl nach Gaben von Ferr. oxydat. saccharat. solubile, dem Präparate, das ich in den meisten Fällen anwandte, als auch nach Darreichung von Ferr. reduct. und Liquor ferr. albuminat. eine regelmässige Anwesenheit von reichlichen eisenbeladenen Transportzellen im Knochenmarke der Versuchsthiere nachzuweisen ist. Von dem erstgenannten Präparate wurden von zweimal täglich 1 g = 0,06 Fe bis dreimal 10 g = 0,9 Fe gegeben, von Ferr. reduct. 0,01 — 0,2 und dem Liq. ferr. alb. zweimal 5 ccm = 0,04 Fe. Von einer Anzahl Kaninchen, die ich aus einem fremden Stalle gekauft hatte, kam eines am ersten Tage sofort zur Untersuchung. Es fanden sich in seinem Marke so massenhafte Fe-Zellen, wie ich sie bei den längsten und grössten Eisengaben kaum angetroffen habe. Auch die anderen Thiere dieses Trupps zeigten noch nach einigen Tagen reichlich solche Zellen in ihrem Marke, ohne dass sie bei mir bereits Fe bekommen hätten. Eine Nachforschung zur Aufklärung dieses eigenthümlichen Befundes ergab, dass in dem Keller des früheren Besitzers der Thiere, wo diese frei herumgesprungen waren, eine grosse, rostige Eisenplatte lag, an der sie zweifellos genagt hatten.

Das Knochenmark der Thiere ohne Fe-Gaben zeigte sich stets so gut wie Fe-frei. Nur hier und da fand man in einem Präparate einmal eine hellgrün gefärbte Zelle, die wie meine früheren Befunde an den Darmepithelien von Thieren ohne Eisenfütterung bewiesen, dass auch das mit der Nahrung aufgenommene Eisen in Transportzellen innerhalb des Organismus, wenn auch in sehr geringer Menge, nachweisbar ist.

Die Abbildungen[1]) mögen die geschilderten Verhältnisse illustriren. Figur 1 zeigt den Eisengehalt des Markes aus der

[1]) Die Wiedergabe der diffus grünen, dunkle Körnchen einschliessenden Zellen ist in der Fig. 2 nicht gelungen.

unteren Hälfte des Humerus eines 12 Wochen alten Thieres, das zehn Tage lang zweimal 1 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,06 Fe täglich erhalten hatte, Figur 2 bei stärkerer Vergrösserung das Humerusmark eines sechswöchentlichen Thieres, dem vier Wochen lang dreimal 5 g desselben Präparates = 0,45 Fe gegeben worden waren. Beiden war kein Blut entzogen worden.

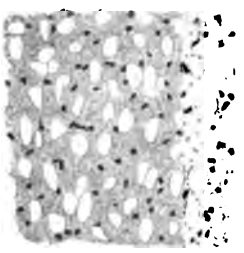


Fig. 1.

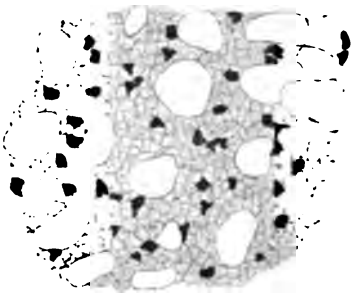


Fig. 2.

Zwei Versuche, welche die Circulation der eisenbeladenen Zellen im Blute noch anschaulicher darthun sollten, stellte ich in der Weise an, dass ich die Arteria und Vena femoralis einer Seite etwa 1 cm unterhalb der Schenkelbeuge unterband, an einer Stelle, an der die Arteria profunda zur Versorgung des Femur und seines Markes bereits in die Tiefe abgegangen war. Das Thier erhielt zugleich Eisen und wurde nach einigen Tagen getödtet.

I. Versuch. 4 Monate altes, 900 g schweres Thier. Erhält 0,05 Ferr. reduct. Nach 4 Stunden werden Arteria und Vena femoral. dextr. in der geschilderten Weise unterbunden. Das Thier erhält neun Tage lang zweimal die erwähnte Dosis Fe, dann wird es getödtet. Die Untersuchung des Extremitätenmarkes ergiebt an den vorderen Extremitäten, den beiden Femores und der Tibia sinistra sehr starken Eisengehalt, sowohl makroskopisch als mikroskopisch. Dagegen zeigt die Tibia dextr. makroskopisch keine Fe-Reaction, mikroskopisch nur hier und da eine ganz vereinzelte, grün gefärbte Zelle, in einzelnen Schnitten keine einzige solche, sodass der Fe-Gehalt hier im Vergleiche zu den anderen Markpartieen gleich Null ist.

II. Versuch. 3 Monate altes Kaninchen. Art. und Ven. femor. dextr. werden unterbunden. Darauf täglich zweimal 5 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,3 Fe. Acht Tage später wird das Thier getödtet. Das Mark sämmtlicher Extremitäten zeigt schon makroskopisch, auch mikroskopisch sehr reichliche Fe-Reaction mit Ausnahme des rechten Unterschenkels. Hier finden sich nur an einzelnen Schnitten an einer Stelle der Präparate neben einem Gefässe in der Mitte einzelne wenige eisenbeladene Zellen, doch ist auch hier im Vergleiche zu den massenhaften Fe-Zellen des linken Unterschenkels und der übrigen Markpartieen der Eisengehalt fast negativ.

Diese beiden Versuche beweisen, dass das Metall auf dem Wege der Blutbahn dem Knochenmarke zugeführt wird. Die wenigen Fe-haltigen Zellen in den von ihrer Arteria nutritia abgeschnittenen Tibiae sind nur auf dem Wege kleiner Anastomosen, im ersten Falle vielleicht auch in Folge der Eisengabe vor der Unterbindung hingelangt. Zugleich ergiebt sich aber auch hieraus die Unrichtigkeit der Bunge'schen Ansicht, dass zum Glück für die Patienten das Eisen nicht resorbirt werde; denn gelange es in das Blut, so träten Vergiftungserscheinungen ein. Er dachte hierbei wohl an die Erfahrungen, welche andere Experimentatoren bei der Prüfung der pharmakologischen Wirkung der Fe-Salze gemacht hatten. Doch sind diese Versuche nicht stichhaltig, da bei ihnen die Application des Metalles direkt in die Blutbahn erfolgte. Ausser Frank[1]), Kölliker und Müller[2]) fanden Meyer und Williams[3]) in einer grösseren Versuchsreihe an verschiedenen Thieren, dass intravenös applicirte Fe-Salze heftige Vergiftungserscheinungen hervorrufen; vor Allem waren es Darmerscheinungen und centrale Lähmungen, unter denen bei genügender Dosis der Tod eintrat. Für Kaninchen fand er beispielsweise etwa 25 mg per kg als tödtliche Dosis. Meine Versuche sprechen vielmehr für die von Gaule und mir ausgesprochene Ansicht, dass das im Dünndarm resorbirte Eisen in einer organischen Verbindung in den Organismus gelange. Die durch $(NH_4)_2S$ bewirkte diffuse

[1]) Frank: Mag. für physiolog. u. klin. Arzneimittellehre u. Toxikologie 1845, cit. nach Meyer u. Williams.

[2]) Kölliker u. Müller: Verhdlg. d. physical-medic. Gesellsch. z. Würzburg 1855, cit. nach dens.

[3]) Meyer und Williams: Ueber acute Eisenwirkung. Archiv f. experimentelle Pathologie u. Pharmakologie 1881 XIII.

Grünfärbung der Fe-beladenen Zellen liessen mich in meiner früheren Arbeit die Vermuthung aussprechen, dass es sich um eine Verbindung des Metalles mit dem Zelleiweiss handele, und in dieser Form ist das Metall offenbar nicht im Stande, seine in den oben erwähnten Arbeiten studirten heftigen toxischen Wirkungen zu entfalten. Würde es sich um eine Aufnahme des Eisens durch die Leukocyten in rein corpusculärer Form handeln, wie Cloetta vermuthet, so würden nur diese Körnchen innerhalb der Zellen die Schwefeleisenreaction geben, ähnlich wie etwa eine in Verfettung begriffene Epithelzelle sich mit Ueberosmiumsäure nur theilweise schwarz färbt. Die diffuse Grünfärbung der Zellen beweist das Vorhandensein des Metalles in ihrem gesammten Protoplasma. Es ist leicht denkbar, dass das als feine Körnchen in den Zellen enthaltene Schwefeleisen zum Theile erst durch die angestellte Reaction niedergeschlagen wird, besonders wenn der Gehalt der Zellen an Eisen ein grosser ist. Ich habe in einzelnen Fällen Kaninchen bis zu 0,9 Fe täglich drei Wochen lang und länger per os gegeben, ohne ausser Nachlass der Fresslust bei einigen und einer Enteritis mässigen Grades Symptome beobachten zu können, die auf eine allgemeine Vergiftung hätten schliessen lassen. Wie viel von diesen grossen Gaben wirklich resorbirt wird, habe ich, wie gesagt, nicht untersucht, offenbar giebt es eine Grenze, über die hinaus die Darmepithelien die Aufnahme versagen. Doch zeigte sich in diesen Fällen stets ein so mächtiger Eisengehalt der Milz, Leber und des Knochenmarkes, dass nur die Annahme übrig bleibt, dass das zur Resorption gelangte Fe in einer toxisch unwirksamen Form in der Circulation kreise.

Bezüglich des Fe-Gehaltes der Milz und Lymphdrüsen will ich mich kurz fassen, da durch die früheren Arbeiten bereits festgestellt wurde, dass sich in ihnen nach Eisenfütterung eine Vermehrung der Fe-haltigen Zellen nachweisen lässt. Die Milz enthält bekanntlich schon bei dem gewöhnlichen Grünfutter nicht unbeträchtliche Mengen Eisen, welches fast ausschliesslich in der Pulpa deponirt ist. Die Zahl dieser Fe-haltigen Zellen steigert sich schnell und bedeutend nach Eisengaben und erreichte auch in meinen Versuchen oft einen solchen Grad, dass Schnitte, mit $(NH_4)_2S$ behandelt, in einer Secunde tief schwarz-

grün verfärbt wurden und nur die Follikel als helle ungefärbte Pünktchen hervortraten. In den mesenterialen Lymphdrüsen finden sich bei gewöhnlichem Futter einzelne grüne Leukocyten, nach Fe-Darreichung steigert sich ihre Zahl in mässigem Grade, zuweilen, bei längeren und grösseren Gaben auch ziemlich beträchtlich.

Auch von Leber und Niere wurden gewöhnlich Stücke eingelegt und es bestätigten sich an ihnen wieder die schon früher gemachten Erfahrungen. Die erstere bleibt bezüglich der Fe-Aufnahme hinter der Milz zurück. Jüngere Thiere ohne Eisengaben zeigen meist keine Fe-Reaction an den Leberzellen oder anderen Rundzellen, ältere dagegen gewöhnlich einen schwachen Eisengehalt, während nach Eisenfütterung dieser deutlich, aber langsamer und in geringerem Grade wie bei der Milz zunimmt und vorwiegend die portalen Partien der Leberläppchen betrifft. Die Nieren zeigten nur hier und da selbst bei grossen Eisendosen einzelne grüngefärbte Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, spielen also bei der Ausscheidung des Metalles eine sehr untergeordnete Rolle. Dagegen färbten sich Stücke des Dünndarms und Colons, abgespült und in $(NH_4)_2S$ gelegt, schon in kurzer Zeit grünlich bis tiefschwarzgrün. Die stärkste Reaction gab stets der Dickdarm.

## II.

Durch die im vorstehenden Abschnitte mitgetheilten Versuchsresultate ist es erwiesen, dass das per os gereichte anorganische Eisen den sogenannten blutbildenden Organen zugeführt wird und es erwächst nun des Weiteren die Aufgabe, zu untersuchen, ob sich in diesen Organen besondere, auf die Einwirkung des Metalles zu beziehende Befunde erheben lassen.

Bevor ich indessen auf die Mittheilung meiner Versuchsergebnisse eingehe, sei es mir gestattet, in Kürze den heutigen Stand unserer Kenntnisse über den Ort und den Modus der Blutbildung zusammenzufassen. Ich thue dies um deswillen, weil die Ansichten über diesen Gegenstand trotz zahlreicher und mühevoller Arbeiten bis heute noch nicht ganz geklärt erscheinen und ich meinen weiteren Ausführungen neben den

eigenen Versuchsergebnissen die Resultate dieser Studien zu Grunde legen muss.

Die ersten Mittheilungen über die Blutbildung liegen schon weit zurück und betrafen das Studium der ersten Blutzellen des Froschembryos von Baumgärtner, Reichert, Bischoff, Prévost, Lebert, Kölliker und Remak, nach denen sich die ersten rothen Blutscheiben aus den embryonalen Bildungszellen entwickeln. Die ersten Untersuchungen am menschlichen Embryo stellte E. H. Weber[1]) an. Nach Kölliker[2]) entstehen die ersten Blutkörperchen innerhalb der Gefässe aus den anfangs soliden Anlagen des Herzens und der Gefässe; in einer späteren Fötalperiode ist es die Leber, in der sich die Gesammtvermehrung der Blutkörperchen vollzieht, indem die Anfangs ganz blassen Blutzellen sich immer dunkler färben, homogener werden und indem der sich allmählich immer mehr verkleinernde Kern zuletzt auflöst. Bei den erwachsenen Säugethieren gehen dagegen die kleineren Lymphkörperchen des Ductus thoracicus in die rothen Blutkörperchen über.

Die Ansicht, dass auch im extrauterinen Leben sich die rothen Blutzellen aus den farblosen entwickeln, wurde von zahlreichen Forschern ausgesprochen. Donné[3]), Nasse[4]), F. Arnold[5]), Kölliker[6]), Rindfleisch[7]) u. A. vertraten die Anschauung, dass ein allmählicher Uebergang aus den farblosen in die rothen Blutkörperchen stattfinde, während Wharton Jones[8]) glaubte, die rothen Blutzellen seien die Kerne der farblosen. Klebs[9]) und Eberth[10]) sahen im leukämischen Blute

[1]) E. H. Weber: Theile. De viribus daphnes meserei. Dissert. inaug. Lips. 1838.

[2]) Kölliker: Ueber die Blutkörperchen eines menschlichen Embryo und die Entwicklung der Blutkörperchen bei Säugetieren. Zeitschr. f. rat. Mediz. IV. Bd. 1845.

[3]) Donné: Comptes rend. 1842.

[4]) Nasse: Wagners Handwörterbuch der Physiologie.

[5]) Arnold: Handbuch der Anatomie des Menschen 1844.

[6]) Kölliker: Mikroskopische Anatomie. II.

[7]) Rindfleisch: Experimentalstudien über die Histologie des Blutes. 1863.

[8]) Wharton Jones: Philos. Transact. 1846.

[9]) Klebs: Ueber die Kerne und Scheinkerne der rothen Blutkörperchen. Dieses Archiv Bd. XXXIII.

[10]) Eberth: Zur Histologie des Blutes. Dieses Archiv Bd. LVIII.

Verbindungsglieder zwischen farblosen und farbigen Elementen, in denen ein schmaler homogener Saum die übrige körnige Protoplasmamasse umfasste. Die Frage aber, wo die Stätte dieser Umwandlung zu suchen sei, fand noch eine sehr verschiedene Beantwortung.

Virchow[1]) hielt Milz und Lymphdrüsenapparat als für die Blutbildung von Wichtigkeit. Funke[2]) glaubte in der Milz das wichtigste Organ für dieselbe erblicken zu müssen, da sich in ihr diese Umwandlung vollzöge. Kölliker[3]) war der Ansicht, dass sie bei jungen und säugenden Thieren eine hervorragende Bildungsstätte der rothen Blutzellen sei, während sie Müller[4]) nur für den Entstehungsort der weissen Blutkörperchen, nicht aber für die Stätte hält, in der sich ihre Umwandlung in rothe vollzieht. Erb[5]) suchte die Frage experimentell zu ergründen, indem er durch Blutentziehung bei Thieren seine Neubildung anregte. Er fand danach im circulirenden Blute eine Vermehrung der Uebergangsformen von den kleinen einkernigen farblosen Elementen zu den grösseren farblosen, aus denen sich nun durch Kernzerfall und Bildung oder Aufnahme von rothem Farbstoffe rothe kernlose Blutkörperchen bildeten. Doch glaubte er, dass Chylus und Lymphe die kleinen farblosen Zellen lieferten und dass sich die Umwandlungsvorgänge im Blute selbst abspielten.

War hierdurch die Entwicklung der kernlosen Erythrocyten aus gewissen farblosen Elementen als eine Thatsache anerkannt, die sich auch heute noch einer fast unbestrittenen Gültigkeit erfreut, so befand man sich bezüglich des Ortes, wo diese Vorstufen zur Entwicklung und weiteren Umwandlung kommen, trotz aller hierauf gerichteten Bemühungen noch im Dunkeln beziehungsweise auf einer falschen Fährte. Erst den schönen

[1]) Virchow: Zur patholog. Physiologie des Blutes. Dieses Archiv Bd. V.

[2]) Funke: Zeitschrift f. rationelle Medic., 1852, u. Handbuch d. Physiologie, 3. Auflage.

[3]) Kölliker: Ueber die Funktion der Milz. Verhdlg. d. phys. medic. Gesellsch. z. Würzburg. 1857.

[4]) W. Müller: Ueber den feineren Bau der Milz. 1865.

[5]) Erb: Zur Entwicklungsgeschichte der rothen Blutkörperchen. Dieses Archiv Bd. XXXIV. 1865.

Untersuchungen Neumanns gelang es, in dem Knochenmarke dasjenige Organ zu erkennen, das im extrauterinen Leben die Rolle des Blutbildners übernimmt. In einer Reihe von Abhandlungen hat er diesen Gegenstand auf das Eingehendste studirt, deren erste 1868 erschien[1]). „In dem sogenannten rothen Marke des Menschen sowie des Kaninchens finden sich ausser den bekannten Markzellen constant gewisse andere, bisher nicht erwähnte Elemente, nehmlich kernhaltige rothe Blutzellen, in allen Beziehungen übereinstimmend mit den embryonalen Entwicklungsstufen der rothen Blutzellen. Auch im fettreichen Marke sind dieselben, jedoch in geringerer Menge vorhanden und ihre Zahl nimmt gleichzeitig mit der der Markzellen ab, je mehr die Fettzellen sich entwickeln. Der Ursprung dieser Elemente scheint auf die Markzellen zurückzuführen zu sein. Wenigstens machte der von mir beobachtete grosse Reichthum des Blutes der Markgefässe an farblosen Elementen eine fortdauernde Einwanderung der contraktilen Markzellen in die Gefässe wahrscheinlich.“ In einem bald darauf erschienenen Aufsatze[2]) führte er diese Sätze weiter aus. Nach seiner Schätzung finden sich im rothen Knochenmarke die farblosen Lymphkörperchen, die farbigen kernhaltigen und die farbigen kernlosen Blutzellen in gleicher Zahl. Die Umwandlung des rothen lymphoiden Markes in das gelbe fetthaltige ist ein physiologischer Vorgang. bedingt durch die Aufnahme von Fetttropfen durch die zelligen Elemente des Reticulums und die gleichzeitige Emission der Markzellen in die Gefässe und deren Umwandlung zu farbigen Blutzellen. Am Schlusse erwähnt Neumann noch kurz einige vorläufige Experimente, bei denen er nach Blutverlusten bei Thieren eine gesteigerte Einfuhr von Markzellen in die Gefässe und eine vermehrte Umwandlung derselben zu rothen Blutzellen beobachtete und die ihn die Vermuthung aussprechen liess, dass die Milz im extrauterinen Leben eine stetige Bildungsstätte neuer farbloser Blutzellen darstelle. Indessen kam er später von dieser letzteren Ansicht zurück.

[1]) Neumann: Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Centralblatt für die mediz. Wissenschaften. 1868. No. 44.

[2]) Neumann: Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Archiv für Heilkunde 1869, S. 68.

Wie mächtig sich das Knochenmark bei der Regeneration des Blutes betheiligt, konnten Litten und Orth[1]) bei Versuchen an Hunden feststellen. Nach grösseren Blutentziehungen bis zu 3—4 pCt. des Körpergewichts fanden sie eine enorme Menge Markzellen und kernhaltiger rother Blutzellen im Knochenmarke. Aehnliche Befunde erhoben sie in dem Marke der Röhrenknochen bei Personen, welche kachektisch zu Grunde gegangen waren. Meist war es von lymphoider Beschaffenheit. Bereits Neumann[2]) hatte 1869 auf diese compensatorische Umwandlung des Fettmarkes in lymphoides bei marantischen Personen hingewiesen. Später[3]) trat er dieser Frage nochmals experimentell näher und fand bei zwei Hunden nach grossen Blutverlusten eine massenhafte Zunahme der kernhaltigen Zellen im gesammten Knochenmarke, das in allen Knochen stark dunkelroth gefärbt war.

Wenn nach diesen Erfahrungen das Knochenmark für die Blutbildung im extrauterinen Leben offenbar die erste Rolle spielt, so galt doch lange Zeit noch ein zweites Organ als gleichfalls von höchster Bedeutung, nehmlich die Milz. Abgesehen von den oben erwähnten älteren Autoren, von denen vor Allen Funke in der Milz das wichtigste blutbildende Organ erblickt, war es zunächst Bizzozero[4]), der Neumanns Anschauungen entgegentrat. Dieser hatte, wie erwähnt, in seiner zweiten Arbeit über diesen Gegenstand auf Grund einiger Experimente der Milz eine Bedeutung für die Blutbildung im extrauterinen Leben vermuthungsweise zugesprochen, liess aber diese Ansicht wieder fallen. Denn er[5]) und sein Schüler Freyer[6]) konnten bei der

[1]) Litten und Orth: Ueber Veränderungen des Markes in Röhrenknochen unter verschiedenen patholog. Verhältnissen. Berliner klin. Wochenschrift 1877, S. 743.

[2]) Neumann: Ueber patholog. Veränderungen des Knochenmarkes. Centralblatt für d. mediz. Wissenschaft. 1869, No. 19.

[3]) Neumann: Ueber Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschrift f. klin. Medizin. 1881.

[4]) Bizzozero u. Salvioli: Die Milz als Bildungsstätte rother Blutkörperchen. Centralblatt für die mediz. Wissenschaften. 1879, No. 16.

[5]) Neumann: Neue Beiträge zur Kenntniss der Blutbildung. Archiv f. Heilkunde. 1874.

[6]) Freyer: Ueber die Betheiligung der Milz bei der Entwickelung der rothen Blutkörperchen. Dissertation. Königsberg 1872.

Untersuchung zahlreicher Milzen von Menschen und verschiedenen Thieren keine einzige Uebergangsform finden, sondern nur analog Kölliker[1]), der in der Milz von neugeborenen und jungen säugenden Thieren stets kernhaltige Blutkörperchen fand, konnten sie nur bei menschlichen Embryonen, Neugeborenen oder bald nach der Geburt Gestorbenen eine gewisse, aber nicht beträchtliche Zahl kernhaltiger rother Blutkörperchen in ihr constatiren. Der Ansicht Köllikers, der wegen seiner Befunde in der Milz eine Bildungsstätte der Erythrocyten erblickt, trat Neumann[2]) entgegen, da er gefunden hatte, dass die embryonalen, kernhaltigen rothen Blutzellen sich bis zur Geburt oder noch kurze Zeit nachher in einer gewissen Zahl im circulirenden Blute finden und dass ihre Menge in der Milz nicht grösser ist wie im Blutstrome selbst. Wäre die Milz wirklich die Bildungsstätte dieser Zellen, so müssten sie sich viel reichlicher in ihr nachweisen lassen. Auch Foà und Salvioli[3]) konnten bestätigen, dass mit Ausnahme der Schweinemilz bei Säugethieren und dem Menschen kernhaltige rothe Blutkörperchen in diesem Organe während des extrauterinen Lebens nicht vorkommen. Die Erklärung für diese eine Ausnahme konnte Freyer geben, indem er auch im Blute erwachsener Schweine constant kernhaltige rothe Blutscheiben nachweisen konnte. Bei den anderen Säugethieren und dem Menschen verschwinden sie sehr bald nach der Geburt aus dem circulirenden Blute und damit auch aus der Milz. Da er aber bei Embryonen aus der zweiten Schwangerschaftshälfte in der Milz die Uebergangsformen in etwas reichlicherer Zahl wie im Herzblute angetroffen hatte, giebt Neumann die Möglichkeit zu, dass in einer gewissen Fötalperiode dieses Organ eine, wenn auch untergeordnete Rolle bei der Blutbildung spielt.

Diesen von Neumann und Freyer aufgestellten Behauptungen traten Bizzozero und Salvioli[4]) entgegen, da sie

[1]) Kölliker: Einige Bemerkungen über die Resorption des Fettes u. s. w. Verhdlg. d. physik.-medic. Gesellschaft zu Würzburg, 1857, VII.

[2]) Neumann: Kernhaltige Blutzellen bei Leukämie und bei Neugeborenen. Archiv für Heilkunde. 1871, XII.

[3]) Foà und Salvioli: Referat in Schwalbes Jahresbericht 1874.

[4]) Bizzozero und Salvioli a. a. O.

nach Blutentziehungen beim Hunde und Meerschweinchen neben einer starken Zunahme der kernhaltigen Blutzellen im Knochenmarke auch eine solche in der beträchtlich geschwollenen Milz gefunden hatten, ohne dass solche im circulirenden Blute aufgetreten wären. Sie betrachteten dieses Organ deshalb als eine wichtige Bildungsstätte. Später[1]) klärten sie den Widerspruch zwischen ihren und Neumanns Versuchsresultaten auf durch die Mittheilung, dass auch ihnen der Nachweis einer Betheiligung der Milz an der Blutregeneration beim Kaninchen, dem Versuchsthiere Neumanns und Freyers, nicht gelungen sei, dagegen träfen für den Hund und das Meerschweinchen ihre Behauptungen fast stets zu. Auch nach Rindfleisch[2]) spielt die Milz bei den Säugetieren eine grosse Rolle, bei den Vögeln ist sie sogar das weitaus wichtigste Organ. Doch glaubt er mit Kölliker[3]), dass auch ein Untergang von rothen Blutkörperchen in ihr statt hat, eine Ansicht, die schon Ecker[4]) und Bizzozero[5]) ausgesprochen hatten.

Schon früher hatte man versucht, auf experimentellem Wege die Bedeutung der Milz klarzulegen. Mosler[6]) schloss aus der veränderten Blutbeschaffenheit nach Exstirpation der Milz auf eine directe Betheiligung derselben an der Blutbildung und meinte, dass der ganze lymphatische Apparat, vor Allem das Knochenmark, in diesem Falle die Function der Milz übernähme. Dagegen konnte Freiberg[7]) nur einen geringen Einfluss der Milzexstirpation auf das Knochenmark feststellen, der in einer nicht hochgradigen Vermehrung junger rother Blutzellen bestand. Grünberg[8]) fand nach Herausnahme der Milz die

[1]) Bizzozero und Salvioli: Experimentelle Untersuchungen über lienale Hämatopoesis. Centralblatt f. d. medic. Wissenschaften 1881.
[2]) Rindfleisch: Ueber Knochenmark und Blutbildung. Arch. f. mikroskop. Anatomie. 1880.
[3]) Kölliker a. a. O.
[4]) Ecker: Ueber die Veränderungen, welche die Blutkörperchen in der Milz erleiden. Zeitschrift f. rationelle Medicin. 1847.
[5]) Bizzozero: Centralblatt f. d. medic. Wissensch. 1869, No. 10.
[6]) Mosler: Ueber die Function der Milz. Centralblatt f. d. medic. Wissensch. 1871, No. 19.
[7]) Freiberg cit. nach Eliasberg.
[8]) Grünberg cit. nach Eliasberg.

Lymphdrüsen stark vergrössert und geröthet. Eliasberg[1]) exstirpirte bei Hunden dieses Organ nur theilweise und will in dem meist stark vergrösserten und gerötheten Reste eine beträchtliche Vermehrung der schon normaler Weise in ihr vorhandenen kernhaltigen Blutkörperchen gefunden haben. Indessen ist nach seinen Versuchsprotokollen diese „starke Schwellung" nicht so häufig und bedeutend.

Die Meinungsdifferenzen über die Bedeutung der Milz bei der Blutbildung lässt sich bezüglich des Menschen am besten an Personen, die an traumatischer oder perniciöser Anämie zu Grunde gegangen sind, entscheiden. Auch hier hat Neumann[2]) als Erster wieder eine wichtige Mittheilung gemacht. Bei einer myomkranken, durch eine Jahre lang dauernde allmähliche Verblutung zu Grunde gegangenen Person konnte er neben dem dunkelrothen lymphoiden Marke keine Vergrösserung der Milz und in ihr nur so viele kernhaltige rothe Blutkörperchen finden, wie sich auch im circulirenden Blute zeigten. Die weitere klinische Erfahrung hat gleichfalls gezeigt, dass die Milz keine nennenswerthe Rolle bei der Bildung der Erythrocyten des Menschen spielt. So bemerkt Immermann[3]), dass in marantischen Zuständen gerade die Milz unter allen Organen den grössten Gewichtsverlust zu erleiden pflegt. Auch Eichhorst[4]) betont, dass bei der perniciösen Anämie die Milz meist von einer normalen Consistenz und blasser Farbe ist und H. Müller[5]) fand unter zahlreichen Milzen bei dieser Krankheit stets normale Grösse oder eine Verkleinerung. Ich selbst hatte noch vor Kurzem Gelegenheit, bei einem an Verblutung in Folge eines Ulcus ventriculi gestorbenen Manne, bei dem sich die Blutungen schon ausserhalb der Klinik öfter und längere Zeit hindurch wiederholt hatten, eine blasse Milz von normaler Grösse zu finden, die in mässiger Zahl kernhaltige rothe Blutkörperchen

[1]) Eliasberg: Experimentelle Untersuchungen über die Blutbildung in der Milz der Säugetiere. Dissertation. Dorpat 1893.

[2]) Neumann: Ueber Blutregeneration und Blutbildung. Zeitschr. f. klin. Mediz. 1881, Bd. III.

[3]) Immermann: Kapitel Anämie in v. Ziemssens Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.

[4]) Eichhorst: Die progressive perniciöse Anämie. Leipzig 1878.

[5]) H. Müller: Die progressive perniciöse Anämie.

enthielt, etwa so reichlich, wie sie sich auch im Aortenblute zeigten. Dagegen wies das Knochenmark reichliche Uebergangsformen auf.

Was schliesslich die Bedeutung der Lymphdrüsen an der Blutbildung anlangt, so richtete Neumann auch auf sie sein Augenmerk, konnte aber keine Anhaltspunkte für ihre Mitbeteiligung gewinnen. In seinem oben erwähnten Falle von Verblutung fand er in den nicht vergrösserten Drüsen nur sehr spärliche kernhaltige rothe Blutzellen. Die bei der perniciösen Anämie vorkommende Röthung der Lymphdrüsen, in denen nur sehr spärliche Uebergangsformen vorkommen und die keine Vergrösserung, wohl aber reichliche ausgewachsene rothe Blutzellen aufweisen, kann man nicht als den Ausdruck einer hämatopoetischen Thätigkeit ansehen, wie dies Weigert[1]) thut, Neumann aber zurückweist. Letzterer glaubt vielmehr, dass es sich dabei nur um eine krankhafte Durchlässigkeit der Gefässe und einen Uebergang von Blutzellen in die Lympgefässwurzeln handele. Nur einen Fall von Rindfleisch[2]) könnte man zu Gunsten einer erythrocytenbildenden Funktion der Drüsen anführen, in dem es sich um ein rachitisches Kind handelte, in dessen Lymphdrüsen zahlreiche kernhaltige rothe Blutkörperchen gefunden wurden. Da aber hier der Knochen stark sclerosirt war und das Mark zum grossen Theile fehlte, kann man nur die Möglichkeit einer eventuellen vikariirenden Vertretung des Markes durch die Drüsen zugeben.

Durch Untersuchungen, die sich hauptsächlich auf den Bau des Zellkernes und seine Theilungsvorgänge bezogen, kam Löwit[3]) zu dem Schlusse, dass unter den bisher als farblose, weisse Blutkörperchen bezeichneten Zellen zwei Gruppen scharf zu unterscheiden seien. Die ersten, von ihm Leukoblasten genannten, stellten die Jugendformen der weissen Blutkörperchen dar und vermehrten sich durch direkte Theilung, während die zweiten als Erythroblasten bezeichneten Formen, die sich schon

[1]) Weigert: Dieses Archiv Bd. LXXIX.

[2]) Rindfleisch: Ueber Knochenmark und Blutbildung. Arch. für mikroskop. Anatomie. Bd. XVII. 1880.

[3]) M. Löwit: Ueber die Bildung rother und weisser Blutkörperchen. Sitzungsbericht der kaiserl. Akademie d. Wissenschaften. LXXXVIII. Bd. 1883. — Ueber Neubildung und Zerfall weisser Blutkörperchen. Ibidem XCII. Bd. 1885.

durch ihre Kernstructur von den Leukoblasten unterschieden. die farblosen Vorstufen der rothen Blutkörperchen seien und sie durch indirecte Theilung fortpflanzten. Da er beide Zellarten im Knochenmark, Milz und Lymphdrüsen gesehen hat. behauptet er, dass sich neben dem Marke auch die beiden anderen Organe an der Blutbildung betheiligten. Indessen wurde diesen Sätzen Löwits sehr bald widersprochen von Arnold[1]), Flemming[2]) und Eberth[3]). Ebenso wandte sich Neumann[4]) gegen Löwit und erkennt die strenge Scheidung zweier verschiedener Zellklassen nicht an. Er theilt ferner zwei Fälle mit, bei denen sich innerhalb neugebildeten Knochens lymphoides Mark mit kernhaltigen rothen Blutzellen entwickelt hatte, und führt diese auch gegen die Flemming-Bizzozero'sche Ansicht ins Feld; nach dieser fände bei der Blutbildung nur eine Theilung der im embryonalen Mark enthaltenen Zellen, aber keine Neuentwickelung solcher statt. Seine beiden Fälle beweisen aber die Unrichtigkeit dieser Anschauung. Da dem Marke aber auch durch die Blutgefässe diese kernhaltigen rothen Zellen nicht zugeführt werden, so müssen sie innerhalb desselben entstehen.

Ich habe in Vorstehendem die wichtigsten Arbeiten und Ansichten aus dem grossen Gebiete der Blutbildungsfrage in Kürze zusammengefasst, soweit sie sich auf den Ort der Entstehung der Erythrocyten beziehen. Es unterliegt darnach heute kaum mehr einem Zweifel, dass bei Säugethieren und dem Menschen im extrauterinen Leben allein das Knochenmark für die Bildung der Erythrocyten in Frage kommt. Wie sich aber ihre Entwickelung in diesem Organe selbst vollzieht, ob sie sich aus den farblosen Zellen durch Aufnahme von Hämoglobin herausbilden, ob für sie und die Leukocyten besondere getrennte Vorstufen bestehen oder ob die kernhaltigen rothen Blutkörperchen überhaupt nicht aus farblosen Vorstufen herauswachsen.

[1]) Arnold: Weitere Beobachtungen über die Theilungsvorgänge an den Knochenmarkszellen und weissen Blutkörperchen. Dieses Archiv Bd. XCVII. 1884.

[2]) Flemming: Archiv f. mikroskop. Anatomie. 1885.

[3]) Eberth: Fortschritte der Medicin. 1885 No. 1.

[4]) Neumann: Ueber die Entwickelung rother Blutkörperchen im neugebildeten Knochenmark. Dieses Archiv. 1890. Bd. CXIX.

Ansichten, deren jede ihre Vertreter hat, soll in dieser Arbeit nur soweit Berücksichtigung finden, als sich bei den von mir angewandten Untersuchungsmethoden Schlüsse mit einiger Berechtigung ziehen lassen. Die zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre, welche sich mit Hülfe der feinsten färbetechnischen Verfahren mit dieser schwierigen Frage beschäftigt haben, sollen als unserem Thema zu fern liegend nur da Erwähnung finden, wo sich Beziehungen zwischen ihnen und meinen Versuchsresultaten ergeben.

Kehren wir nach diesem Abschweif wieder zu unserem Thema zurück und schildern zunächst die Anordnung der Versuche.

Ich ging bei ihr von dem Gedanken aus, der sich mir durch die tägliche praktische Erfahrung mit der Eisentherapie aufdrängte, dass die Wirkung des Metalles nur in einer Steigerung der physiologischen Vorgänge bei der Blutbildung bestehe, dass sich dabei nur quantitative Unterschiede von dem Normalen feststellen liessen, und dass deshalb nur eine Versuchsanordnung zum Ziele führen könnte, die ganz gleichwerthige Thiere mit und ohne isengaben in gleicher Weise in den Rahmen ihrer Betrachtung zöge.

Ich begann die Versuche mit der Vergleichung künstlich anämisch gemachter Thiere mit und ohne Eisenfütterung. Zwar sind es nicht gerade die secundär anämischen Zustände, sondern die eigenthümliche, Chlorose genannte Krankheit, bei denen das Fe seine höchsten therapeutischen Triumphe feiert. v. Hösslin[1]) gelang es durch längere Darreichung eisenarmer Nahrung mit wiederholten Blutentziehungen Thiere in einen Zustand zu versetzen, in dem eine starke Hämoglobinverarmung des Blutes, Blässe der Schleimhäute, rasche Ermüdbarkeit und vermehrter Puls zu constatiren war. Indessen handelte es sich hier meines Erachtens nur um einen Zustand von Oligocyt- und Oligochromämie, um eine künstlich hervorgerufene Anämie und nicht um den durch sein spontanes Auftreten characterisirten chlorotischen Krankheitszustand. Ich sah deshalb davon ab, die Thiere auf diese Weise blutarm zu machen und begnügte mich damit, durch wiederholte Blutentziehungen Anämie herbeizuführen. Es wurde

[1]) v. Hösslin, Ueber Ernährungsstörungen in Folge von Eisenmangel in der Nahrung. Zeitschrift f. Biologie. Bd. 18. S. 612.

stets darauf geachtet, möglichst gleich grosse, gleich alte und gut entwickelte Thiere zu verwenden, doch war dies bei den älteren nicht immer möglich. Sie wurden deshalb stets genau gewogen, $\frac{1}{13}$ des Gewichtes als Gesammtblutmenge angenommen und hiernach dem Körpergewichte entsprechend gleiche Mengen Blut entnommen. Unmittelbar vor dem Aderlasse wurde der Gehalt des Blutes an rothen Blutkörperchen und Hämoglobin bestimmt und auch hier möglichst sorgfältig verfahren. Es wurde jedes Mal eine zwei- oder dreimalige Füllung der Mischpipette vorgenommen, von jeder einzelnen solchen Blutprobe eine dreimalige Füllung der Zählkammer gemacht und 120 Quadrate ausgezählt. Den Hämoglobingehalt bestimmte ich in den ersten Versuchen mit dem v. Fleischl'schen Hämometer, dann mit dem Gowers'schen Hämoglobinometer und bei einigen Versuchen mit dem Spectroskop. Zugleich wurden Deckglasblutpräparate angefertigt und mit Ehrlichs Eosin-Hämatoxylin-Lösung gefärbt. Hierauf wurde aus der Ven. jugular, bei kleineren Mengen auch aus den Ohr- und Extremitäten-Venen unter streng antiseptischen Cautelen das Blut entnommen, da schon geringe Eiterungen einen Einfluss auf die Beschaffenheit des Markparenchyms haben. Die entzogenen Blutmengen schwankten zwischen 10 und 45 cbcm, in verschiedenen Zeiträumen mehrmals entnommen und wurden stets bei kräftigen Thieren von einem Gewicht von etwa 900—2000 gr genommen. Hiernach wurden dieselben in getrennte Holzställe gesetzt, um keine Gelegenheit zu einer uncontrollirbaren Fe-Aufnahme zu haben, und bei gleichem Grünfutter, Milch und Brod gehalten. Den Tieren, welche Fe erhielten, wurde es mittels eines Trichterapparates eingegeben. Mit einer Ausnahme wurde in allen Versuchen dieser Gruppe Ferr. oxyd. sacch. solub. in Wasser gelöst gegeben, nur ein Mal kam auch Ferr. reduct. zur Anwendung. Die Eisendosen waren verschieden und schwankten zwischen drei Mal 1 gr täglich = 0,09 bis drei Mal 10 gr = 0,9 Fe. Diese grossen Gaben verabreichte ich, um mich von ihrer Unschädlichkeit zu überzeugen. Nur bei einigen Thieren, denen längere Zeit grosse Dosen des Metalles gegeben worden waren, zeigte sich die Fresslust etwas herabgesetzt, schwere Störungen des Allgemeinbefindens wurden aber niemals beobachtet.

Nach beendigtem Versuche wurde abermals eine Blutkörperchen-Zählung in der eben geschilderten Weise und eine mit derselben Methode wie Anfangs vorgenommene Hämoglobin-Bestimmung ausgeführt. Auch wurden wieder Deckglas-Präparate des Blutes hergestellt. Darauf wurden die Thiere mit einigen Zügen Chloroform oder durch Genickschlag getödtet. Ein Theil des Markes wurde aus verschiedenen Partieen der Extremitäten in der oben beschriebenen Weise mittels $(NH_4)_2S$ auf seinen Gehalt an Eisen geprüft, andere Stücke wurden in 30, 70 und 96procentigen Alkohol nach einander gehärtet, in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Eosin-Hämatoxylin und Alaunkarmin gefärbt. Dasselbe geschah mit der Milz und den mesenterialen Lymphdrüsen. Ausser diesen Untersuchungen des Knochenmarkes in Schnitten führte ich in allen Fällen auch seine Färbung auf Deckglaspräparaten aus, von denen ich stets aus verschiedenen Partieen des Markes eine grössere Anzahl herstellte. Als besonders geeignet zur Untersuchung der im Knochenmarke vorkommenden Zellarten hat Neumann bekanntlich das Verfahren angegeben, ein Stück Knochen zwischen einer Schraube auszuquetschen, den heraustretenden Marksaft mit einem capillären Röhrchen aufzufangen und aus diesem einen kleinsten Tropfen auf ein Deckglas zu bringen. Ich wandte diese Methode deshalb nicht an, weil es mir schien, als ob dabei vor allem die Blutbahnen ausgepresst würden und man von allen im Mark enthaltenen Zellen besonders den Inhalt der grösseren und mittleren Blutgefässe erhielte. Da es mir in erster Linie auf das quantitative Verhältniss der reifen kernlosen Erythrocyten, der kernhaltigen rothen Blutkörperchen und der übrigen Markzellen ankam, entnahm ich mittels einer feinen Scheere möglichst gleich grosse Stückchen des Markes von etwa Stecknadelkopfgrösse, brachte diese zwischen zwei sorgfältig gereinigte Deckgläschen und zerdrückte sie zwischen denselben gleichmässig. Bei dem zellenreichen, lymphoiden Marke der anämisch gemachten Tiere gelang dies stets sehr gut. Das Mark zerdrückte sich wie eine etwas festere Vaseline und wenn man die Deckgläschen je nach Bedarf noch 1—3 Mal sanft über einander wegzog, so erhielt man eine gleichmässig ausgebreitete Markschicht, in der höchstens an einzelnen wenigen Stellen etwas

dickere, in dem feinen fibrillären Gewebe hängende Zellhäufchen lagen und welche die Gesammtübersicht über das Präparat nicht störten. Diese Deckglaspräparate wurden, nachdem sie lufttrocken geworden waren, in Alkohol-Aethermischung fixirt und mit Ehrlichs Eosin-Hämatoxylin- oder Triacid-Lösung gefärbt. Auf dieselbe Weise wurden auch Ausstrichpräparate des Milzsaftes hergestellt, in einigen Fällen auch solche von den Lymphdrüsen. Schliesslich fertigte ich noch in drei Versuchen Blutpräparate aus der Arteria und der Vena femoral. an, deren Zweck weiter unten mitgetheilt werden soll.

Ich unterlasse es, die Versuche näher mitzutheilen, in denen ich nur kleine Blutentziehungen vornahm (10 cbcm und wenig mehr, 2—5 Mal) und die mir kein zweifelloses Resultat ergaben.

Anders verhielt es sich da, wo grössere und wiederholte Blutentziehungen gemacht worden waren.

I. Versuch.

a. Kaninchen 2100 g, Rothe Blutkörperchen: 5,243,000, Hämoglobingehalt nach v. Fleischl 70 pCt. Es wurden ihm in Intervallen von 5 Tagen 25, 30, 40, 40, 30 cbcm Blut, im Ganzen 165 cbcm = 7,8 pCt. des Körpergewichts = 102,5 pCt. der Gesammtblutmenge entzogen. 10 Tage nach dem letzten Aderlass (30 Tage nach Beginn des Versuches) werden gezählt: 3,120,000 rothe Blutkörperchen mit 38 pCt. Hämoglobin.

b. Kaninchen 1900 g, Rothe Blutkörperchen 4,978,000. Hämoglobingehalt nach v. Fleischl 66 pCt. Es erhält vom ersten Tage der Blutentziehung an 2mal 5 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,3 Fe. In fünftägigen Intervallen werden ihm 23, 27, 36, 36, 27 cbcm Blut, im Ganzen 149 cbcm = 7,8 pCt. des Körpergewichtes = 102 pCt. der Gesammtblutmenge entnommen. 10 Tage nach der letzten Blutentziehung (30 Tage nach Beginn des Versuches) werden gezählt: 3,512,000 rothe Blutkörperchen mit 43 pCt. Hämoglobin.

Vergleichen wir diese Zahlen miteinander, so ergiebt sich, dass das Thier ohne Fe einen Verlust von 2,123,000 rt. Blkg. pr. cbmm, das Thier mit Fe aber nur einen solchen von 1,466,000 r. Blkg. pr. cbmm am Ende des Versuches aufzuweisen hatte. Der Unterschied des Hämoglobingehaltes betrug bei a 32 pCt., bei b 23 pCt., eine Differenz, die fast genau mit der Differenz der Erythrocyten übereinstimmt. Es erhellt hieraus, dass bei dem Fe-Thiere ein rascherer Ersatz der rothen Blutzellen stattgehabt hat, wie bei dem Parallelthiere, dass aber der Hämoglobingehalt bei keinem schneller gestiegen ist als die Zahl der Erythrocyten, sondern etwas hinter

ihr zurückgeblieben ist. Dieser Befund steht in Uebereinstimmung mit den Angaben von Laache[1]), Oppenheimer[2]) und Liebe[3]), welche nach Blutungen einen rascheren Wiederersatz der Blutkörperchen als des Hämoglobins beobachteten. Dies zeigte sich auch an den Deckglasblutpräparaten. Während sich vor Beginn des Versuches nur gleich grosse, reife, mit Eosin schön gefärbte Exemplare von Erythrocyten fanden, waren am Schlusse des Versuches neben mässig viel kleineren Individuen und einzelnen kernhaltigen rothen Blutkörperchen bei beiden Versuchsthieren solche Zellen in mässiger Zahl vorhanden, welche die bekannte Eosinfärbung mit einem Stich ins Violette zeigten, die nach Ehrlich auf eine Hämoglobinarmuth der Zelle hinweist. Ein merklicher Unterschied zwischen dem relativen Hämoglobingehalt des Blutes beider Thiere war nicht vorhanden, das Fe-Thier zeigte einen Hämoglobingehalt, der der Blutkörperchenzahl ebenso entsprach wie der geringere Hämoglobingehalt des Thieres ohne Fe seiner kleineren Blutkörperchenzahl.

Vergleiche zwischen der Grösse und dem Aussehen der Milz und der Lymphdrüsen beider Thiere ergab nur den Unterschied, dass die erstere wie alle Organe bei dem Thiere ohne Fe ein wenig blasser erschien, wie bei dem anderen. Auf Schnitten mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt, zeigte sich gleichfalls kein Unterschied, Ausstrichpräparate der Milz enthielten in beiden Fällen kernhaltige rothe Blutkörperchen in mässiger Zahl. Aber auch Präparate des cirkulirenden Blutes zeigten dieselben, wie bereits erwähnt, in geringer Menge, sodass sie sich bei der verlangsamten Blutströmung innerhalb der Milz hier etwas reichlicher, aber in absolut geringer Zahl fanden. Die Lymphdrüsen boten keine Differenzen dar.

Das Knochenmark erschien in allen Theilen der Extremitäten bis zu den Fusswurzelknochen roth, im Femur und Humerus dunkelroth, nach unten zu allmählich heller roth werdend. Das Mark des Fe-Thieres zeigte sich ein wenig, aber deutlich röther und enthielt reichliche Fe-Zellen. Auf Schnitten mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt schien es schon bei schwacher Vergrösserung, als ob die Zahl der roth leuchtenden, mit Eosin gefärbten Zellen eine grössere sei, bei starker zeigten sich die Capillaren zwischen dem Markparenchym reichlicher mit rothen Blutzellen erfüllt und auch zwischen den Markzellen selbst schien die Zahl der eosingefärbten Elemente eine grössere zu sein. Da aber der reichere Gehalt der Capillaren an Erythrocyten vor allem in die Augen fiel, so musste die Frage aufgeworfen werden, ob dieser grössere Reichthum der Blutbahnen an reifen Blutzellen nur hervorgerufen sei durch den grösseren Gehalt des circulirenden Blutes

[1]) Laache: Die Anämie. Christiania.

[2]) Oppenheimer: Ueber die praktische Bedeutung der Blutuntersuchung mittels Blutkörperchenzählung und Hämoglobinometer. Deutsch. medic. Wochenschrift 1889.

[3]) Liebe: Ueber Blutveränderung nach Blutverlusten. Dissertation, Halle a. S. 1896.

an ihnen oder ob auch das Markparenchym selbst reicher an ihnen sei, mit anderen Worten, ob der zweifellos vorhandene, schon durch die Zählung festgestellte grössere Gehalt des Blutes an Erythrocyten an einem unbekannten Orte auf eine unbekannte Weise oder in dem Markgewebe selbst zu Stande käme. Der letztere Gedanke wurde schon durch die beschriebene Beschaffenheit des Markes selbst nahe gelegt. Denn während bei den Thieren von dem Alter und dem Gewichte dieser beiden schon in den oberen Epiphysen des Humerus und Femur sehr reichliche Fettzellen und entsprechend weniger andere Zellen zu finden sind, diese Zellen zu Gunsten des Fettes aber weiter nach unten immer mehr zurücktreten, die untere Femur- und Humerus-Hälfte schon blass rosa aussieht und die unteren $\frac{3}{4}$ der Tibia und des Radius nur noch mit rein weissgelbem Marke erfüllt sind, zeigte sich bei beiden Versuchsthieren selbst in den untersten Theilen des Unterschenkels und Vorderarmes nur noch spärliche Fettzellen. Weiter nach oben waren sie vollständig geschwunden und die Knochenhöhle ausgefüllt mit stark rothem, aus einer enormen Menge neugebildeter Zellen bestehendem Marke. Gleich grosse Partikelchen dieses sich zwischen Deckgläsern leicht ausbreitenden Markes zeigten mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt aber bei beiden Versuchsthieren einen unverkennbaren Unterschied. Abgesehen von den als Myeloplaxen bezeichneten Riesenzellen, die bei beiden Thieren in gleicher Zahl vorhanden zu sein schienen, fand sich eine enorme Vermehrung der als „Markzellen" bekannten farblosen Zellen, gewaltige Mengen kernhaltiger rother Blutkörperchen in den verschiedensten Entwickelungsstadien und eine mächtige Zahl kernloser reifer Blutzellen. Diese letzteren fanden sich aber auf allen Präparaten, von denen etwa 20 aus den verschiedensten Stellen des Extremitäten- und Sternalmarkes mit Vermeidung makroskopisch sichtbarer Gefässe angefertigt worden waren, in so unverkennbar grösserer Menge bei dem Fe-Thiere vor, dass ein Zufall ausgeschlossen ist. Auch lagen sie stets so gleichmässig unter den übrigen Markzellen und kernhaltigen rothen Blutzellen vertheilt, dass die oben aufgeworfene Vermuthung, sie stammten vielleicht nur aus den stark mit Blut gefüllten Capillaren und grösseren Gefässen hinfällig ist. Auch die Zahl der mit kleinen, intensiv dunkel gefärbten Kernen versehenen rothen Blutkörperchen war, wenn auch nicht so in die Augen springend, bei dem Fe-Thiere eine grössere.

Da dieser Befund der wichtigste in dieser Versuchsreihe ist, und sich bei den anderen Parallelversuchen dieser Gruppe stets erheben liess, will ich die Besprechung der anderen noch in Betracht kommenden Fragen weiter unten vornehmen und hier zunächst noch die Resultate zweier weiterer Versuche mittheilen.

Um den Ersatz des Fettmarkes durch lymphoides bei demselben Thiere verfolgen zu können, exarticulirte ich in diesem

Versuche einen Unterschenkel im Kniegelenk, legte einen antiseptischen Verband um und nahm dann die Blutentziehung vor.

II. Versuch.

a. Kaninchen 1400 g R. Blkg. 5,300,000. Hämoglobin 70 Pct. nach v. Fleischl, Exarticulation des Unterschenkels. Aus dem Marke der Tibia werden Deckglas und Schnittpräparate hergestellt. Dann werden in 3tägigen Intervallen 19, 38, 42, 31 cbcm Blut, im Ganzen 130 cbcm = 9,3 pCt. des Körpergewichtes = 121,5 pCt. der Gesammtblutmengen entnommen. 5 Tage nach dem letzten Aderlasse (14 Tage nach dem Versuchsbeginne) werden 3,420,000, nach weiteren 5 Tagen 3,860,400 r. Blkp. gezählt mit 46 pCt. Hämoglobin.

b. Kaninchen 1500 g R. Blkp. 4,772,800 Hämoglobingehalt 65 pCt. Exarticulation. Präparate wie oben. Es erhält 2mal täglich 5 g Ferr. oxyd. sacch solub. = 0,3 Fe. In 3tägigen Intervallen werden 22, 42, 45, 30 cbcm Blut = 139 cbcm im Ganzen = 9,3 pCt. des Körpergewichtes = 120,4 des Gesammtblutes entnommen. 5 Tage nach der letzten Blutentziehung (14 Tage nach dem Versuchsbeginne) werden gezählt: 3,600,000, nach weiteren 5 Tagen 4,120,000 r. Blkp. mit 50 pCt. Hämoglobin.

Auch hier ist der raschere Wiederersatz der rothen Blutkörperchen in die Augen springend. Bei a betrug die Differenz zwischen den beiden ersten Zählungen 1,880,000, bei b 1,172,800 pr. cbmm, zwischen der Anfangs- und Schlusszählung bei a 1,433,600, bei b 652,800. In den letzten fünf Tagen stieg die Erythrocytenzahl bei dem Thiere ohne Eisen um 446,400, bei dem mit Fe um 520,000 pr. cbmm. Die Hämoglobinvermehrung zeigte dieselben Verhältnisse wie in dem vorhergehenden Versuche, d. h. sie blieb bei beiden Thieren etwas hinter der Zunahme der Blutkörperchen zurück, sodass das einzelne Exemplar etwas weniger Blutfarbstoff besass; das Fe-Thier zeigte aber auch nur so viel mehr Hämoglobin als der grösseren Erythrocytenzahl entsprach. Ein schnellerer Wiederersatz war also trotz der Fe-Fütterung nicht eingetreten.

Vergleichende Untersuchungen des Markes des vorher exarticulirten Unterschenkels und der anderen Tibia nach Beendigung des Versuches ergaben, dass das erstere vorwiegend aus grösseren und kleineren dichtstehenden Fettzellen bestand, zwischen denen nur eine geringe, weiter nach unten immer spärlicher werdende Zahl von Markparenchymzellen lag, während das Mark des anderen Unterschenkels so gut wie kein Fett mehr enthielt und eine massenhafte Neubildung der verschiedenen Zellarten aufwies.

Während vergleichende Untersuchungen der Milz und Lymphdrüsen beider Thiere keine Differenz ergaben, liess sich in den Deckglaspräparaten des Markes aus den verschiedensten Stellen wieder ein unverkennbar grösserer Reichthum an reifen rothen Blutkörperchen bei dem Fe-Thiere feststellen.

III. Versuch.

a. Kaninchen 2020 g Rt. Blkp. 4,860,000. Der Hämoglobingehalt des Blutes wird aus 0,5 cbcm Blut mit dem Browingschen Spectroskop nach der bekannten Preyerschen Formel $X = \frac{K\ (W + b)}{b}$ festgestellt und betrug 11,36 pCt. Darauf wurden 47 cbcm Blut entnommen, nach weiteren 4 Tagen nochmals 40 cbcm = 87 cbcm im Ganzen, = 4,3 pCt. des Körpergewichtes = 55,9 pCt. der Gesammtblutmenge. 3 Tage später (7 Tage nach Beginn des Versuches) werden 3,730,000, nach weiteren 2 Tagen 4,140,000 mit 10,08 pCt. Hämoglobin bestimmt.

b. Kaninchen 1780 g Rt. Blkp.: 4,720,000. Hämoglobin, spectroskopisch bestimmt: 11,36 pCt. Das Thier erhält 1 mal täglich Ferr. reduct 0,25. Erste Blutentziehung von 42 cbcm, nach 4 Tagen die zweite von 35 cbcm, im Ganzen 77 cbcm = 4,3 pCt. des Körpergewichtes = 56,2 pCt. der Gesammtblutmenge. 3 Tage später (7 Tage nach Beginn des Versuches) 3,810,000, nach weiteren 2 Tagen 4,272,800 rt. Blkp. mit 10,46 pCt. Hämoglobin.

Auch dieser Versuch zeigte, wie sich bei dem Thiere mit Eisenfütterung eine schnellere Rückkehr der Erythrocytenzahl zu dem ursprünglichen Bestande vollzog. Die Differenz zwischen den beiden ersten Zählungen beträgt bei a 1,130,000, bei b 910,000; zwischen der Anfangs- und Schlusszählung bei a 720,000, bei b 447,200. Die Zunahme innerhalb der letzten 2 Tage betrug bei a 410,000, bei b 462,800 pr. cbmm.

Deckglaspräparate des Knochenmarkes beider Thiere ergaben wieder einen sich in allen Theilen desselben zeigenden grösseren Gehalt an reifen Blutzellen und kernhaltigen Erythrocyten bei dem Eisenthiere. Bezüglich des Hämoglobingehaltes konnte man in diesem Versuche feststellen, dass sein Wiederersatz nicht hinter der Zahl der rothen Blutzellen zurückblieb, sondern mit ihrer Vermehrung gleichen Schritt hielt, dass die einzelne Blutzelle des Fe-Thieres aber keinen grösseren Gehalt an Farbstoff aufwies, wie die des anderen.

Um meine Auffassung, dass das Knochenmark der Ort der vermehrten Erythrocytenbildung sei, dass sie hier ausreiften und in die Blutbahn gelangten, noch zu bekräftigen, stellte ich in den letzten beiden Versuchen und in einem dritten anderen Präparate von dem Blute der Arteria und Vena femoralis des eben getödteten Thieres her, und konnte mich an diesen überzeugen, dass das Venenblut nur wenig mehr kernhaltige rothe Blutzellen enthielt als das arterielle. Ich habe eine genaue Zählung nicht vorgenommen. Doch handelte es sich in allen Präparaten stets nur um vereinzelte Exemplare, die in dem arteriellen Blute noch etwas spärlicher erschienen, da sie sich inzwischen nach ihrem Austritte aus dem Marke in der Blut-

bahn noch mehr vertheilt hatten. Ein Unterschied in ihrer Zahl bei Thieren mit und ohne Fe fiel mir nicht auf, in beiden Fällen suchte der Organismus sich von der schweren traumatischen Anämie durch Heranziehen auch noch unreifer Blutzellen in die Circulation zu erholen. Einen merklichen Unterschied bezüglich des Gehaltes an weissen Blutkörperchen konnte ich weder bei den verschiedenen Versuchsthieren noch an den beiden Blutarten konstatiren, nur fiel an einzelnen Präparaten ein gesteigerter Gehalt an eosinophilen Zellen auf. Diese Befunde beweisen, dass es sich nicht um eine Zufuhr von Zellen zum Knochenmarke handelt, die dort erst ausreifen, oder um eine Ausfuhr von jugendlichen Formen in einer Menge, die bei dieser Frage überhaupt in Betracht zu ziehen wäre, sondern dass das Mark der Ort für die Entstehung sowohl als auch Heranreifung der Erythrocyten ist.

Werfen wir nochmals einen vergleichenden Blick auf die Ausstrichspräparate des Knochenmarkes, um einen näheren Aufschluss über das „Wie" dieser beschleunigten Heranreifung zu erhalten. Wie bereits erwähnt, läge es zu weit ausserhalb des Rahmens dieser Arbeit, den Entstehungsmodus der rothen Blutscheiben aus ihren Vorstufen zu untersuchen. Die über diesen Punkt immer noch nicht ganz geklärten Meinungsverschiedenheiten der massgebendsten Forscher wie Neumann, Arnold, Bizzozero, Flemming, Ehrlich, Löwit u. A. beweisen schon zur Genüge, wie spröde diese Materie und wie ungemein schwierig ihre Bearbeitung ist. Obgleich ihre Untersuchungen mit den subtilsten Fixirungsmethoden vorgenommen wurden, um Kern und Plasma der Zelle möglichst unverändert zu erhalten, und obwohl stets mehrere Färbungsverfahren, sich gegenseitig ergänzend, zur Anwendung kamen, ist man noch nicht zu einem allgemein anerkannten Resultate gekommen. Da es mir bei dem Zwecke meiner Arbeit vor Allem auf das zahlenmässige Verhältniss der verschiedenen Zellarten zu einander ankam, wählte ich das oben beschriebene Ausstrichverfahren und begnügte mich mit der Eosin-Hämatoxylin- und Triacidfärbung. Wenn auch dabei einzelne Zellen, besonders die Erythrocyten in ihrer Gestalt etwas verändert erschienen und neben der überwiegend grossen Mehrzahl wohlerhaltener Formen sich hie und da artificielle Poikilocytose

zeigte, so wurde dadurch die Möglichkeit, sie leicht und bestimmt in einzelne grössere Zellgruppen einzutheilen, nicht erschwert. Ich sehe ab von den Myeloplaxen und den Zellen des reticulären Gewebes, die sich bei beiden Parallelversuchsthieren in annähernd gleicher Menge fanden. Von besonderem Interesse und durch ihre Menge in die Augen fallend waren aber vor allem die reifen rothen Blutkörperchen, die kernhaltigen Erythrocyten und alle jene als Markzellen schlechthin bezeichneten farblosen Zellen, von denen Arnold eine Eintheilung in vier verschiedene Gruppen giebt. 1. Kleine Leukocyten mit dunklem, rundem, den Zellleib fast ausfüllendem Kerne. 2. Grosse Zellen mit schmalem Protoplasmasaum und rundem, selten eingebuchtetem Kerne. 3. Zellen von wechselnder Grösse mit breitem Protoplasmasaum und rundem, eingebuchtetem, hufeisen- oder korbförmigen Kerne. 4. Zellen mit bald breitem, bald schmalem Protoplasmasaum und polymorphem, selten getheiltem Kerne.

Wesentlich erleichtert würde die Untersuchung, wenn wir ein zuverlässiges Reagens auf Hämoglobin innerhalb der Zelle besässen. Immerhin lässt uns das Eosin stärker hämoglobinhaltige Zellen so leicht und sicher erkennen, dass es zur Eintheilung der Zellen in reife, kernhaltige rothe und farblose Zellen genügt. Am reichlichsten von diesen letzteren waren, wenn ich die obige Arnold'sche Eintheilung beibehalte, die kleinen und grösseren Zellen mit schmalem Protoplasmasaum und grossem rundem Kerne vorhanden und ihr massenhaftes Auftreten in dem lymphoiden Marke der anämisch gemachten Thiere kann nicht anders gedeutet werden, als dass sie mit der Neubildung des Blutes direct im Zusammenhange stehen. Gleichfalls in grosser Zahl, wenn auch an Menge geringer wie die eben erwähnten Formen waren jene anderen sub 3 und 4 aufgeführten Zellarten vertreten. Massenhaft zeigten sich sodann wieder Zellen, welche einen schmalen, eosingefärbten, blassrothen, homogenen Protoplasmasaum besassen und einen grossen Kern mit deutlicher Struktur beherbergten. An Grösse übertrafen sie entweder die erwähnten kleinen Markzellen etwas oder waren gleich gross. Zellen, welche einen allmählichen Uebergang von den farblosen zu dieser Gruppe gebildet hätten, konnte ich bei der von mir angewandten Färbemethode nicht mit Sicherheit feststellen,

obwohl sich hie und da einmal ein ganz vereinzeltes Exemplar zeigte, dass einen noch feineren, ganz schmalen, leicht röthlich gefärbten homogenen Saum besass und die erste Stufe der Umwandlung der farblosen in die kernhaltigen rothen Blutzellen darzustellen schien. Der fehlende sichere Nachweis dieser Uebergangsformen dürfte aber, wie erwähnt, nur darin seinen Grund haben, dass wir bis jetzt noch kein Verfahren kennen, geringe Spuren neu auftretenden Hämoglobins innerhalb einer Zelle nachzuweisen. Neben den zuletzt genannten Formen fanden sich weiter in grosser Menge solche, deren Protoplasmasaum noch breiter war, sich intensiver mit Eosin färbte und deren Kern kleiner, dunkler tingiert war und nur noch eine undeutliche Kernstruktur erkennen liess. Diese Zellen waren meist etwas grösser wie die folgenden, zu denen sie einen Uebergang zu bilden schienen. Diese gleichfalls in ungeheurer Zahl vorhanden, waren etwa von der Grösse eines kernlosen rothen Blutkörperchens, waren mit Eosin so stark wie diese gefärbt und zeigten einen kleinen runden oder eingeschnürten, tief dunkeln Kern, an dem keine Struktur mehr zu erkennen war. Schliesslich fanden sich noch reife, kernlose Erythrocyten in gewaltiger Menge.

Der enorme Reichthum des Markes an diesen verschiedenen Zellarten bei unseren Versuchsthieren gegenüber dem gleichaltriger gesunder Thiere spricht dafür, dass sie die Glieder einer Entwicklungskette darstellen, deren Endglied die reifen, kernlosen Erythrocyten sind. Allerdings zeigt diese Kette, wie erwähnt, noch eine Unterbrechung, die durch ein Zwischenglied bis jetzt noch nicht mit Sicherheit überbrückt ist. Es fehlt noch der sichere Nachweis und die Beobachtung des Ueberganges der farblosen zu den mit den ersten Spuren von Hämoglobin beladenen Zellen, ein Mangel, dessen Gründe oben angeführt wurden. Indessen muss ich mich bei der massenhaften Neuproduktion aller drei Zellarten in dem lymphoiden Marke der Versuchsthiere aus teleologischen Gründen schon der Ansicht derer anschliessen, die eine ununterbrochene Entwicklung der farblosen zu den kernhaltigen rothen und reifen kernlosen Blutzellen annehmen. Auch über den Umwandlungsvorgang der kernhaltigen in die kernlosen Erythrocyten war man bis vor Kurzem im Un-

gewissen, Bekanntlich behauptete zuerst Köllicker[1]), dass der Kern allmählich resorbiert werde, eine Ansicht, der sich Neumann[2]) und jüngst Jsrael und Pappenheim[3]) angeschlossen haben, die aber weniger Anklang fand als die von Rindfleisch[4]) vertretene Meinung, dass er aus seiner Zelle ausgestossen werde. Bizzozero[5]), Cohnheim[6]), Rollet[7]) u. A. schlossen sich ihm an. Jsrael und Pappenheim aber konnten durch eine besondere Färbemethode einen Uebergang von stark tingierten Kernen zu Kernschatten feststellen und so ihre allmähliche Degeneration und Resorption beweisen. Ehrlich[8]) sprach sich früher für eine Kernausstossung bei den Normoblasten und Degeneration bei den Gigantoblasten aus. Wenn es mir bei meiner Färbungsmethode auch nicht möglich war, einen allmählichen Schwund des Kernes direkt zu beobachten, so muss ich mich doch der Ansicht Kölliker's, Neumann's und Jsrael's anschliessen, da ich freie, dunkel gefärbte Kerne nur hie und da einmal vereinzelt antraf. Bei der ungeheuren Zahl kernhaltiger und kernloser Erythrocyten, deren Neuentwicklung nach vielen Millionen zählte, ist es nicht denkbar, dass die ausgestossenen freien Kerne, selbst wenn sie bald ihre Färbungsfähigkeit verlören, nicht in grösserer Zahl gefunden würden. Ich glaube, dass es sich bei diesen um Kunstprodukte bei der Herstellung meiner Präparate handelt, vielleicht trifft auch die Deutung Jsrael's für einige zu, dass die „freien Kerne" degenerirte, ihres Protoplasmas verlustig gegangene Zellen seien, da ich hie und da an einzelnen noch eine äusserst schmale, eosingefärbte Zone bemerken konnte.

Diese in allen Präparaten zu erhebende Befunde unterschieden sich nun bei den Thieren mit und ohne Eisengaben insofern, als die Zahl der ihrer Ausreifung nahestehenden und

[1]) Kölliker. Zeitschr. f. rat. Medizin. 1846. — Verhdlg. d. phys.-med. Ges. z. Würzburg 1857.
[2]) Neumann. Archiv f. Heilkunde 1869.
[3]) Jsrael und Pappenheim. Dieses Archiv Bd. CXXXXIII.
[4]) Rindfleisch. Archiv f. mikroskop. Anatomie 1880.
[5]) Bizzozero. Dieses Archiv. Bd. XCV.
[6]) Cohnheim. Vorlesungen über allgem. Pathologie.
[7]) Rollet. Hermanns Handbuch der Physiologie.
[8]) Ehrlich. Berliner klin. Wochenschrift 1880 u. 1881.

ausgereiften Blutzellen bei den Fe-Thieren ein unverkennbar grösserer war. Schon bei schwacher Vergrösserung konnte man an den Deckglasausstrichpräparaten erkennen, dass die eosingefärbten Zellen bei den letzteren überwogen, und eine stärkere Vergrösserung liess an der Thatsache keinen Zweifel, dass vor allem die ausgereiften, kernlosen Blutscheiben in der Ueberzahl waren. Wie bereits bemerkt, zeigten sich diese Verhältnisse in allen Ausstrichpräparaten aus den verschiedensten Markparthien ebenso wie in den Schnittpräparaten, sodass ein Zufall ausgeschlossen und die Annahme einer blossen Hyperämie, einer stärkeren Füllung der Blutgefässe nicht gestattet ist.

Wie sind diese Befunde zu deuten, sind sie geeignet, uns eine eindeutige Schlussfolgerung auf die Wirkung des gereichten Eisens ziehen zu lassen?

Die Blutverluste, die bei den drei vorstehenden Versuchen in kurzer Zeit wieder in beträchtlichem Maasse reparirt wurden, waren sehr grosse. 102,5, 121 und 56 pCt. der Gesammtblutmenge waren wieder zu ersetzen und wurden in relativ kurzer Zeit, in 30, 19 und 9 Tagen in erheblichem Grade ausgeglichen. Dass bei einer so enormen Zellenneubildung das oder die Organe, in denen sich dieser Process vollzieht, schon makroskopisch durch ihre Hyperplasie in die Augen fallen muss, liegt auf der Hand. Wie erwähnt, fanden sich aber weder die Milz, noch die Lymphdrüsen in einem solchen Zustande, mochte man sie vergleichen mit den Organen normaler Thiere oder unter sich, d. h. bei den Thieren mit und ohne Eisenfütterung. Weder die Blutverluste selbst noch die Fe-Gaben hatten also einen Einfluss auf ihre Beschaffenheit. Diese Thatsache genügte meines Erachtens schon allein, um die Ansicht Löwits, dass sich auch diese Organe bei der Blutbildung in nennenswerther Weise beteiligten, als irrig zu widerlegen.

Dagegen zeigte das Knochenmark bis in die am meisten peripherischen Theile eine so gewaltige Zellproliferation, dass an seiner Funktion als Blutregenerator nicht zu zweifeln ist. Dass es der Ort ist, wo sowohl die Entstehung der Erythrocytenvorstufen als auch ihre Ausreifung vor sich geht, bewiesen die von dem Blute der Arteria und Vena femoralis hergestellten Präparate. Bei einer

so gewaltigen Zellenneubildung wie in diesen Versuchen, wo in kurzer Zeit unzählige Millionen neuer reifer Blutzellen in die Cirkulation eintreten, hätte sich ein merklicher Unterschied in dem Blute der beiden Gefässe zeigen müssen, wenn die Elemente, aus denen sich die reifen Erythrocyten entwickeln, erst dem Knochenmarke zugeführt würden, um hier ihren Ausreifungsprocess durchzumachen, oder wenn unreife Vorstufen das Mark verlassen hätten, um an einem anderen Orte sich zu kernlosen Blutzellen heranzubilden. Da keine von diesen beiden Möglichkeiten zutrifft, so ist bei der enormen Zahl von Zellen der verschiedensten Art innerhalb der Knochenmarkshöhle erwiesen, dass sich an diesem Platze sowohl die Neubildung der Erythrocyten vorstufen als auch ihre Ausreifung zu kernlosen reifen Blutkörperchen vollzieht.

Der durch die wiederholte Zählung erwiesene grössere Gehalt des circulierenden Blutes an rothen Blutscheiben bei den Fe-Thieren lässt nun bei der Thatsache, dass das Knochenmark der Ort ihrer Entwicklung und Ausreifung ist, einen reicheren Gehalt desselben an ihnen erwarten und in der That liessen sich bei den Fe-Thieren die oben geschilderten Befunde erheben. In fünf Parallelversuchen mit grösseren Blutentziehungen, von denen ich oben drei ausführlich mitgetheilt habe, zeigten sich jedesmal diese Verhältnisse. An 200 Deckglaspräparaten und noch mehr Einzelschnitten wurden in diesen Versuchen hergestellt und alle ergaben den grösseren Gehalt an reifen Blutzellen in allen Theilen des Markes bei den Thieren, denen Fe gegeben worden war.

Ich halte es hiernach für erwiesen, dass durch die Eisengaben ein rascherer und reichlicherer Eintritt von reifen Blutzellen innerhalb des Knochenmarkes in die Circulation hervorgerufen wird.

Sofort erhebt sich aber die weitere Frage: Ist dieser raschere und reichlichere Eintritt von reifen Blutzellen in die Circulation ermöglicht durch eine gesteigerte Neubildung von Zellen, die die Vorstufen jener reifen darstellen oder durch eine blosse Beschleunigung des Ausreifungsprocesses, ist die letztere hervorgerufen durch die grössere Menge Fe, die zur Bildung von Hämoglobin zur Verfügung steht oder hat das medicamentös gereichte Eisen gar nichts zu thun mit dem Eintritt von Fe in das Hämoglobin-Molekül?

Dieser letztere Punkt findet seine Beantwortung durch die Beobachtung der Hämoglobin-Zunahme bei den Parallel-Versuchsthieren und durch die Untersuchung der als Fe-Depot dienenden Organe bei den Thieren ohne Eisenfütterung. Wenn auch der Anstieg des Hämoglobins bei vier von fünf Parallel-Versuchen hinter dem der Erythrocytenzahl etwas zurückblieb, so geschah dies doch gleichmässig bei den Thieren mit und ohne Fe, ein Beweis dafür, dass der grössere Vorrath des Metalles im Körper nicht auch zu einer gesteigerten Neubildung von Blutfarbstoff benutzt wurde. Mit der reichlichen, vorwiegend aus Grünfutter, Brod und Milch bestehenden Nahrung wurde den Thieren so viel Eisen zugeführt, dass selbst die Milz und Leber des Thieres ohne besondere Fe-Gaben trotz des starken Blutverlustes und des dadurch bedingten vermehrten Fe-Bedarfes zur Neubildung von Hämoglobin noch einen deutlich nachweisbaren Eisengehalt zeigten, ein Zeichen, dass der Körper noch nicht an Fe verarmt und deshalb in der Lage war, noch mehr Hämoglobin zu bilden. Würde die Hämoglobin-Production lediglich abhängen von dem Fe-Vorrath, so wäre nicht einzusehen, warum der blutarme Organismus nicht vor Allem für einen Wiederersatz dieses als Sauerstoffträger wichtigsten Blutbestandtheiles gesorgt und durch eine compensatorische Vermehrung des Blutfarbstoffgehaltes der einzelnen Blutzelle das Defizit ausgeglichen hätte. Statt dessen blieb sein Wiederersatz hinter dem der Erythrocyten gleichmässig bei beiden Thieren zurück. In Uebereinstimmung damit stehen die Versuche von Häusermann[1]) an Ratten, die bei Fe-armer Nahrung lange Zeit gehalten wurden und von denen die einen Eisenchlorid bekamen. Diese letzteren zeigten stets mehr Eisen im Organismus, aber nicht mehr Hämoglobin im Blute, wie die ohne Fe-Gaben. Eger[2]) konnte nach Blutverlusten und Fe-armer Nahrung nur einen schlechten Wiederersatz des Blutes finden; wurden anorganische Eisenpräparate gegeben, so wurde dieser Blutersatz beschleunigt, am Besten ging derselbe aber von Statten, wenn

[1]) Häusermann: Die Assimilation des Eisens. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. XXXIII. S. 555.

[2]) Eger: Ueber die Regeneration des Blutes u. s. w. Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. XXXII.

neben Fe-reicher Nahrung Eisensalze verabreicht wurden. Aus alledem geht hervor, dass die Wirkung des medicamentös gereichten Eisens nichts zu thun hat mit einem Eintritt in das Hämoglobin-Molekül, sondern lediglich in einem Reize besteht, in Folge dessen ein rascherer und beschleunigter Eintritt von reifen Blutzellen in die Circulation stattfindet.

Die Entscheidung der Frage aber, wodurch dies ermöglicht wird, ob durch das Metall eine Neuproduction von Zellen oder nur eine Beschleunigung des Ausreifungsprocesses hervorgerufen wird, soll durch die folgende Versuchsgruppe eruirt werden.

III.

Zur Beantwortung der Frage, ob der von dem Eisen ausgeübte Reiz eine Zell-Neubildung oder eine Beschleunigung des Ausreifungsprocesses zur Folge habe, stellte ich zunächst eine Anzahl Versuche an, die aber zu keinem Resultate führten.

Ich injicirte vermittels einer feinen Spritze eine kleine Menge sehr verdünnten Eisenchlorids durch eine feine Bohröffnung im Femur in die Marksubstanz, doch war der Erfolg nur eine kleine lokale Blutung und eine Zerstörung der in der Nähe des Stichcanals liegenden Zellen. Auf die Injection einer kleinen Menge steriler physiologischer Kochsalz-Lösung, in der fein zerriebene Pulpa einer eisenreichen Milz suspendirt war, führte zu keinem Resultate. Die Ergebnisse einiger Versuche, die ich in der Weise anstellte, dass ich eine Exarticulation eines Unterschenkels im Kniegelenke vornahm, dann längere Zeit dem Thiere Eisen gab und nun das Mark des anderen Unterschenkels mit dem des exarticulirten verglich, erschienen mir nicht einwandsfrei und nicht eindeutig. Denn in zwei Fällen war es mir nicht gelungen, trotz angelegten Gummischlauchs ohne Blutverlust zu operiren, in einem anderen stellte sich Eiterung der Wunde ein, und in den übrigen, in denen diese Versuchsfehler vermieden wurden, war nicht abzusehen, ob der Ausfall eines beträchtlichen Theiles Knochenmarks keinen Einfluss auf die Zell-Neubildung des übrigen Markes hatte. Denn ich musste hierzu natürlich junge Thiere nehmen, deren Unterschenkelmark noch nicht ganz in Fettmark übergegangen

war, das sich also noch in höherem Grade wie bei den älteren Thieren an der Blutbildung betheiligte.

Ich kehrte deshalb wieder dazu zurück, Parallelversuche anzustellen zwischen Thieren mit und ohne Eisengaben, indem ich von der Annahme ausging, dass, da das Metall einen Reiz ausübt, dieser auch bei gesunden Thieren mit genügend grossen Dosen zu erreichen sei.

Ich benutzte nur Thiere von demselben Wurfe und gleicher Entwickelung, die wieder in getrennten Ställen bei gleichem Futter gehalten wurden.

I. Versuch.

9 Wochen altes Kaninchen mit 4,980,000 rothen Blutkörperchen und 67 pCt. Hämoglobin (nach v. Fleischl bestimmt). Bleibt ohne Fe. Nach 42 Tagen werden 4,660,000 rothe Blutkörperchen pr. cbmm mit 67 pCt. Hämoglobin gezählt.

b. Thier von demselben Wurfe mit 5,180,000 rothen Blutkörperchen und 67 pCt. Hämoglobin. Es erhält 16 Tage lang zweimal 2,0 g Ferr. oxyd. solub. = 0,12 Fe täglich. Darnach werden 5,386,400 rothe Blutkörperchen gezählt. Nach weiteren 26 Tagen, während deren es zweimal 10 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,6 Fe täglich bekam, zeigte es 5,960,000 rothe Blutkörperchen im cbmm mit 70 pCt. Hämoglobin.

Mithin hatte bei a keine Vermehrung der Erythrocyten stattgefunden, bei b war ihre Zahl um 780,000 pro cbmm gestiegen. Der Hämoglobin-Gehalt war nur ein wenig gewachsen, entsprechend der Erythrocyten-Zunahme, eine Vermehrung des Hämaglobin-Gehaltes des einzelnen Blutkörperchens war also nicht eingetreten.

Makroskopisch zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Marke der beiden Versuchsthiere. Schnittpräparate von ihm aus verschiedenen Theilen der Extremitäten mit Eosin-Hämotoxylin und Alaunkarmin gefärbt ergaben bei dem Fe-Thiere einen höheren Fettgehalt wie bei a, dessen Mark zellenreicher war. Auch die Schnittpräparate des Markes eines dritten Thieres desselben Wurfes und der gleichen Entwickelung, das bei demselben Futter ohne Fe gehalten worden war, zeigten weniger Fett wie bei dem Eisenthiere. An Deckglas-Präparaten des Markes liess sich kein Unterschied bezüglich des zahlenmässigen Verhältnisses der einzelnen Zellenarten zu einander constatiren.

II. Versuch.

a. 8 Wochen altes Thier, 600 g schwer, mit 4,132,800 rothen Blutkörperchen, und 65 pCt. Hämoglobin (Fleischl). Es erhält kein Fe. Nach 17 Tagen werden 4,309,600 rothe Blutkörperchen mit 65 pCt. Hämoglobin gezählt.

b. 600 g schweres Thier desselben Wurfes. 4,640,000 rothe Blutkörperchen und 63 pCt. Hämoglobin. Es erhält dreimal täglich 5,0 g Ferr. oxyd. sacch. solub. = 0,45 Fe. Nach 17 Tagen 5,049,600 mit 66 pCt. Hämoglobin.

Hier war bei dem Thiere ohne Fe eine Vermehrung der Erythrocyten um 176,000 pr. cbmm, bei dem Thiere mit Fe-Gaben eine solche von 409,600 pr. cbmm eingetreten. Der Hämoglobin-Gehalt nahm auch hier nur wenig, entsprechend der gesteigerten Erythrocytenzahl zu.

Unmittelbar nach der Tödtung des Thieres kamen Stücke aus gleichen Markpartieen in Flemming'sches Chrom-Osmium-Essigsäure-Gemisch. Schon nach wenigen Stunden war das Stück von b sehr viel dunkler wie das von a gefärbt. Makroskopisch erschien das frische Mark von b etwas blasser, auf Schnitten enthielt es viel mehr Fettzellen wie bei a. Deckglas-Präparate zeigten keinen Mehrgehalt an Erythrocyten bei b gegenüber a.

### III. Versuch.

a. 1020 g schweres Kaninchen mit 5,060,000 rothen Blutkörperchen und 70 pCt. Hämoglobin (v. Fleischl.) Erhält kein Fe. Nach 12 Tagen 5,120,000 Erythrocyten pro cbmm mit 70 pCt. Hämoglobin.

b. 1080 g schweres Thier desselben Wurfes mit 4,850,000 rothen Blutkörperchen und 70 pCt. Hämoglobin. Es erhält 5 Tage lang zweimal 0,05, dann 7 Tage zweimal 0,15 Ferr. reduct. Nach 12 Tagen 5,270,000 mit 72 pCt. Hämoglobin.

Während also a eine Zunahme von 20,000 rothen Blutkörperchen pro cbmm aufwies, betrug sie bei b 419,600 pro cbmm. Die Hämoglobin-Vermehrung verhielt sich wie in den vorhergehenden Versuchen.

Das Mark von b erscheint makroskopisch sehr viel röther wie das von a. Beide Thiere haben nur wenig Fett im Marke. Es ist dies auffallend, da sie schon mehrere Monate alt sind und ist vielleicht eine Eigenthümlichkeit der sehr schmalen englischen Race, der sie angehörten. Schnittpräparate zeigen bei dem Fe-Thiere überall einen sehr viel reicheren Gehalt an Erythrocyten, desgleichen die Deckglas-Präparate.

### IV. Versuch.

a. 500 g schweres Kaninchen mit 5,240,000 rothen Blutkörperchen und 73 pCt. Hämoglobin (nach Gowers). Kein Fe. Nach 10 Tagen 5,270,000 rothe Blutkörperchen mit 71 pCt. Hämoglobin.

b. 500 g. schweres Tier desselben Wurfes mit 4,289,600 rothen Blutkörperchen und 67 pCt. Hämoglobin. Es erhält zweimal täglich 1,0 Ferr. oxyd. sacch. = 0,06 Fe 10 Tage lang. Darnach werden 4,726,400 rothe Blutkörperchen mit 69 pCt. Hämoglobin festgestellt.

Demnach hatte bei a eine Vermehrung um 30,000, bei b eine solche

um 436,800 pro cbmm stattgefunden. Der Blutfarbstoff der einzelnen Erythrocyten hatte sich nicht vermehrt.

Obwohl das Thier nur 0,06 Fe täglich erhalten hatte, zeigte sein Mark einen solchen Reichtum daran, wie bei anderen mit den grössten Fe-Gaben, ein Beweis, dass auch schon von kleineren Dosen sehr viel im Darme resorbirt werden kann.

Wie in den beiden ersten Versuchen dieser Gruppe zeigte auch hier das Mark in allen Theilen einen auffallend höheren Fettgehalt bei dem Fe-Thiere.

Analoge Parallelversuche wurden noch sechs weitere angestellt und in vier von diesen erwies sich das Mark der Thiere nach Fe-Fütterung stets in allen Theilen fetthaltiger als das der anderen. Bei allen diesen Versuchen wurden kleine Markkegel in Flemming'scher Flüssigkeit fixirt, ausgewaschen, in steigendem Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und in dünne Schnitte zerlegt. In sieben von diesen zehn Versuchen zeigte sich schon nach wenigen Stunden ein deutlicher Unterschied zwischen dem Marke beider Thiere, indem es nach Fe-Fütterung durch die Osmiumsäure dunkler gefärbt wurde. Während es bei den Fe-freien Thieren je nach dem Fettgehalte einen hellgelben bis dunkelgrauen Farbenton annahm, wurde es bei den entsprechenden Fe-Thieren dunkelgrau bis schwarz. Dementsprechend wiesen auch die später angefertigten Schnitte einen grösseren Gehalt an schwarzgefärbten Fettzellen auf. Auch makroskopisch liess sich an den in Alkohol gehärteten und in Alaunkarmin gefärbten Schnitten schon ein Unterschied erkennen, indem die Präparate von den Fe-Thieren blasser roth erschienen; mikroskopisch zeigten sie weniger Zellen und mehr Fett. Nur zwei Mal in diesen zehn Versuchen, abgesehen von dem oben mitgetheilten dritten, in welchem beide Thiere wenig Fett im Marke zeigten, war das Verhältniss ein umgekehrtes. Das eine Mal bei zwei jungen Thieren, die von demselben Wurfe anfangs gleiches Gewicht zeigten. Das Thier ohne Fe nahm rasch an Gewicht zu und sein Mark enthielt viel Fett. Das andere dagegen, dem Liquor ferr. album. zwei Mal 3 cbcm täglich gegeben wurde, blieb im Wachsthum zurück, schien krank und zeigte bei der Section eine massenhafte Cociidienentwickelung in der sehr grossen Leber. Sein Mark enthielt kein Fett, sondern erwies sich als vollkommen lymphoid. Eine Erklärung hierfür ist in der von mehreren

Autoren wie Ponfick[1]), Grohe[2]), Litten und Orth[3]) gefundenen Thatsache gegeben, dass bei marantischen, kachectischen und ähnlichen Zuständen verschiedenster Art das Mark einen lymphoiden Charakter annimmt. Die zweite Ausnahme betraf zwei Thiere, von denen das eine siebzehn Tage lang drei Mal täglich 1,0 Ferr. oxyd. sacch. erhielt, das andere, dem kein Fe gegeben worden war, enthielt aber in seinem Marke mehr Fett. Die Zählung der Blutkörperchen in diesem Falle hatte aber ergeben, dass sie sich bei dem Fe-Thiere von 5229000 auf 5500000, bei dem Fe-freien Thiere dagegen von 6180000 auf 6530000 per cbmm vermehrt hatten. Diese Erythrocytenzahl war die höchste, die ich bei sämmtlichen Versuchsthieren gefunden hatte, und die beträchtliche Zunahme während des Versuchs auch ohne Fe beweist, dass das Mark dieses Thieres schon spontan eine übernormale Menge rother Blutkörperchen producirte. Hieraus würde sich analog den anderen Versuchen der grössere Fettgehalt dieses Thieres erklären lassen, wenn wir auch hier wieder die Untersuchungen Neumanns[4]) berücksichtigen, der uns über die Bedeutung des Fettmarkes mit folgenden Worten aufklärt: „In Betreff der Umwandlung des rothen Markes in gelbes Fettmark, welche wir als einen physiologischen, im Laufe der Entwickelung des Skeletts eintretenden Vorgang kennen, würde sich hiernach in Anbetracht des oben hervorgehobenen Umstandes, dass degenerative, auf einen Zerfall hinweisende Zustände der Markzellen hierbei nicht zur Beobachtung kommen, ergeben, dass dieselbe abhängig ist von einer mit der Ablagerung des Fettes im Marke gleichzeitig stattfindenden allmählichen Emission der Markzellen in die Gefässe und deren Umwandlung zu farbigen Blutzellen."

Wenden wir diese Erklärung auf unsere in dieser Gruppe mitgetheilten Versuche an, so ist es wahrscheinlich, dass die bei den Fe-Thieren in gesteigertem Grade vor sich gehende Um-

[1]) Ponfick: Ueber d. symp. Erkrankungen d. Knochenmarkes bei inneren Krankheiten. Dieses Archiv Bd LVI.

[2]) Grohe: Ueber das Verhalten des Knochenmarkes in verschiedenen Krankheitszuständen. Berliner klin. Wochenschrift. 1889.

[3]) Litten und Orth a. a. O.

[4]) Neumann: Ueber die Bedeutung des Knochenmarkes für die Blutbildung. Archiv für Heilkunde 1869.

bildung der Vorstufen der rothen Blutzellen zu reifen und ihr Austritt in die Blutbahn einen grösseren Fettgehalt des Markes bedingt. Denn mit Ausnahme der drei erwähnten Fälle fand sich in allen Parallelversuchen mit der Zunahme der Erythrocyten im circulierenden Blute der Fe-Thiere ein reichlicherer Fettgehalt des Markes, sodass es den Anschein hat, als ob das Metall geradezu die Eigenschaft besässe, in Folge seiner die Heranreifung der rothen Blutzellen befördernden und ihren Austritt in die Blutbahn beschleunigenden Wirkung die Umwandlung des rothen in gelbes Mark zu fördern. Indessen möchte ich diesen Satz nicht mit Bestimmtheit aussprechen, da ja geringe Schwankungen im Fettgehalte des Markes auch bei sonst gleich entwickelten Thieren desselben Wurfes vorkommen dürften, der Fettgehalt sich bei meinen Versuchsthieren auch nicht immer entsprechend der grösseren oder geringeren Vermehrung der Erythrocyten im Blute verhielt und weil es mir endlich scheint, dass auch das angewandte Eisenpräparat von einer gewissen Bedeutung war. Ich gab das Metall in Form des Eisenzuckers in Dosen von 2—20 gr täglich, nur in zwei Fällen Ferr. reduct. und Liq. ferr. alb. Es liegt deshalb die Vermuthung nahe, dass dieser Fettbildner einen Einfluss auf die Umwandlung des jugendlich rothen in das gelbe Fettmark ausgeübt haben könnte, der sich aber natürlich nur insofern geltend gemacht haben kann, als durch ihn mehr Fett im Organismus producirt wurde, das dann von den zelligen Elementen des Reticulums aufgenommen wurde. Und dies kann nur dann geschehen, wenn sich die mit den Markzellen erfüllten Maschen dieses Reticulums geleert haben, das heisst, wenn durch Ausreifung dieser Zellen zu rothen Blutkörperchen und deren Uebertritt in das circulirende Blut Platz geworden ist für das sich in den Stützgewebszellen ansammelnde Fett. Die Rolle desselben wäre demnach höchstens nur eine passive gewesen. Wie dem aber auch sei, sicher beweisen unsere Versuche, dass das Mark der Thiere mit Fe-Fütterung keinen gesteigerten Zellengehalt aufweist, dass also von einer Ueberproduction von Markzellen keine Rede ist. Die Wirkung des Metalles besteht daher in einem Reize, der eine beschleunigtere Heranreifung von rothen Blutzellen und damit ihren

reichlicheren Eintritt in die Blutbahn im Gefolge hat. In Folge der auf diese Weise drohenden Verarmung des Markes an Parenchymzellen kann die ihm innewohnende Wachsthumsenergie wieder neue Markzellen entstehen lassen, ein Vorgang, der mir deshalb wahrscheinlich ist, weil auch bei einer beträchtlichen Zunahme der circulirenden Erythrocyten die Verminderung des Markparenchyms an Zellen nicht immer eine sehr bedeutende ist. Doch hätte man hierin nur einen secundären, indirekten Einfluss der Eisenwirkung zu erblicken. Würde das Metall selbst im Stande sein, neue Zellen zu produciren, beziehungsweise durch seine Reizwirkung eine gesteigerte Zellproliferation hervorzurufen, so müssten wir einem mehr lymphoiden Marke begegnen, einem Marke, das reicher an Zellen und ärmer an Fett wäre, da für dieses kein Platz in einem zellenreichen Parenchym ist, gerade so, wie wir nach einem Blutverluste je nach dem Regenerationsbedürfnisse des Organismus das Fett des Markes verdrängt werden und an seine Stelle neue Jugendformen von Erythrocyten treten sehen. Da aber unsere Versuche das Gegentheil ergeben haben und fast stets ein fettreicheres und zellenärmeres Mark bei den Fe-Thieren gefunden wurde, so ergiebt sich hieraus die eben genannte Wirkung des Metalls. Seine Rolle bei der Regeneration des Blutes nach Blutverlusten hat man sich daher so vorzustellen, dass in Folge des durch seinen Reiz hervorgerufenen beschleunigten Uebertrittes reifer Blutzellen in die Circulation wieder Platz geschaffen wird innerhalb der Maschen des Reticulums. Hier entstehen aber immer wieder neue Jugendformen, da der in Folge des noch nicht wieder ersetzten Blutverlustes andauernde Reiz das Knochenmark zur fortgesetzten Thätigkeit anspornt und so beschleunigt das Metall, indirect neue Zellen produzirend, den Wiederersatz des verloren gegangenen Blutes.

Wie bereits erwähnt, wurden in dieser Versuchsgruppe Markstückchen auch in Flemming'scher Mischung fixirt, in Alkohol gehärtet, in Celloidin eingebettet und 10 μ dicke Schnitte aus ihnen hergestellt. Mit Saffranin gefärbt ergaben sie sehr schöne Bilder, doch wurde mit ihnen für unsere Frage nicht mehr erreicht, als was auch die anderen Schnittpräparate bereits gezeigt hatten.

Die hiernach festgestellte Thatsache, dass das Eisen seine Wirkung auch bei gesunden, nicht anämischen Thieren entfaltet, suchte ich mir schliesslich noch durch eine etwas abgeänderte Versuchsanordnung deutlicher vor Augen zu führen.

Ich nahm ganz junge Thiere von demselben Wurfe, drei Wochen alt, gab ihnen noch grössere Dosen Fe und tödtete sie nach kurzer Zeit.

a. 225 gr. schweres Thier bleibt ohne Fe.

b. 225 gr schweres Thier desselben Wurfes erhält fünf Tage lang 0,25 Ferr. reduct. Am 5. Tage tritt Durchfall ein.

Darauf wird es durch Genickschlag getödtet. Das Mark von a erscheint blassroth, das von b hochroth. Während bei ersterem das Verhältniss der Markzellen, kernhaltigen rothen und kernlosen rothen Blutkörperchen ein ungefähr gleiches ist, wiegen bei b die letzteren bedeutend vor. Auch hier zeigen Schnitte des Markes, dass dieser grössere Reichthum an Erythrocyten auf alle Theile desselben sich erstreckt, dass sowohl die Blutbahnen als auch das eigentliche Parenchym reicher an ihnen ist.

Derselbe Versuch wurde an zwei anderen Thieren desselben Wurfes, die 250 und 260 gr wogen, mit 0,15 Ferr. reduct. ausgeführt und zeigte dasselbe Resultat: auch hier enthielt das Mark des Fe-Thieres sehr reichliche Erythrocyten.

## IV.

Durch die bisher mitgetheilten Versuche ist es erwiesen, dass das Eisen in den gebräuchlichsten medicamentösen Formen anorganischer Verbindungen in vorzüglicher Weise resorbirt wird und dass seine Wirkung in einem specifischen Reize auf das blutbildende Organ, das Knochenmark, und nicht in seinem Eintritt in das Hämoglobinmolekül besteht. Die Präparate, deren Resorbirbarkeit bis jetzt geprüft wurden, sind folgende: Gaule studirte sie an Eisenchlorid, Quincke und Hochhaus an Carniferrin, Ferratin, Ferropeptonat und Ferr. hydric., Honigmann an Ferr. citric. und ich an Ferr. oxyd. sacch. solubile, Ferratin, Ferr. reduct. und Liquor ferri albuminat.

Es erübrigt somit nur noch zu prüfen, ob den zahlreichen modernen Eisenpräparaten ein besonderer Vorzug zukommt, ob sie in noch ausgiebigerer Weise oder in einer anderen Form zur Aufnahme gelangen, entsprechend der von ihren Erfindern oder Fabrikanten meist gerühmten Eigenschaft, dass sie „die besten aller bis jetzt bekannten Eisenpräparate“ seien. Vor Allem musste es interessiren, wie sich in dieser Beziehung die so-

genannten Blut- und Hämoglobinpräparate verhielten, deren Eisengehalt dem der anderen gegenüber doch ein sehr geringer ist.

Es kamen folgende Präparate zur Untersuchung:

Ferratin Schmiedeberg.
Eisenpeptonatessenz Pizzala.
Manganeisenpeptonessenz Gude.
Eisensomatose Beyer u. Cie.
Sanguinalpillen Krewel.
Hämalbumin Dahmen.
Hämol Kobert.
Hämoglobintabletten Radlauer.
Hämoglobinzeltchen Pfeuffer.
Hämatogen Hommel.

1. Das von Schmiedeberg hergestellte Ferratin mit 6 pCt. Eisengehalt wurde in Dosen von 0,5 gr = 0,03 Fe täglich gegeben. Nach 8 Tagen zeigte das Knochenmark einen ziemlich reichen Gehalt an Fe-haltigen Zellen, die diffus grün gefärbt und mit mehr oder weniger reichlichen kleinen dunkelgrünen Körnchen erfüllt waren. Die Milz gab eine sehr starke, die Leber eine geringe Eisenreaction. — Mit Schwefelammonium giebt Ferratin direct eine starke Eisenreaction.

2. Eisenpeptonatessenz Pizzala, eine 1-procentige Lösung von peptonisirtem Eisen in destillirtem Wasser mit indifferenten Zusätzen, wurde in der Menge von 7,5 cbcm = 0,075 Eisenpeptonat täglich ein Mal gegeben. Nach 8 Tagen enthielt das Knochenmark sehr reichliche Fe-haltige Zellen, diffus grün gefärbt und mit vielen schwarzgrünen Körnchen erfüllt. Milz sehr starke, Leber geringe Eisenreaction. — Entgegen den Angaben der dem Prospecte beigefügten Analyse, dass dieses Präparat das Eisen in einer mit den gewöhnlichen Reagentien nicht nachweisbaren Form enthalte, muss ich bemerken, dass ein geringer Zusatz von $(NH_4)_2S$ direct zu der Essenz einen starken schwarz-grünen Niederschlag giebt und selbst bei beträchtlicher Verdünnung derselben noch eine starke Schwefeleisenreaction auftritt.

3. Manganeisenpeptonessenz Gude, eine Verbindung dieser beiden Metalle mit Pepton, wurde zu 8 cbcm pro die gegeben. Knochenmark enthielt nach 8 Tagen reichliche, diffus grüne mit zahlreichen dunkeln Körnchen erfüllte Fe-Zellen. Milz sehr starke, Leber schwache Eisenreaction. — Das Präparat giebt mit Schwefelammonium starke Eisenreaction.

4. Eisensomatose v. Beyer u. Co., welche 2 pC. Eisen in organischer Verbindung enthält, wurde zu 3 g täglich = 0,06 Fe gegeben. Nach 8 Tagen fanden sich sehr reichliche diffus grün gefärbte, mit vielen schwarzgrünen Körnchen besetzte Zellen im Knochenmarke. Milz gab starke, Leber geringe Eisenreaction. — Mit $(NH_4)_2S$ giebt Eisensomatose direct eine starke Fe-Reaction.

5. Sanguinalpillen Krewel werden nach den Angaben des Fabrikanten direct aus Blut durch ein eigenartiges Verfahren hergestellt und enthalten Eisen, Mangan sowie alle im Blute vorhandenen Mineralsalze in natürlichem Zustande. Jede Pille soll die wirksamen Bestandtheile von 5 g frischen Blutes enthalten. Es wurden täglich 3 Pillen, in Milch gelöst, gegeben. Nach 8 Tagen gab das Mark sehr starken Fe-Gehalt in Zellen, die diffus grün gefärbt waren und reichlich schwarz-grüne Körnchen enthielten, aber auch reichlich solche ohne dieselben; Milz starken, Leber geringen Fe-Gehalt. — Die gelösten Pillen gaben mit $(NH_4)_2S$ direct Eisenreaction.

6. Hämalbumin Dahmen soll sämmtliche im Blute vorkommenden Eiweissstoffe und Salze genau in natürlicher Proportion enthalten und zwar als saure Albuminate. Es soll identisch sein mit verdautem Blute und 1 g Hämalbumin soll diejenigen Bestandtheile enthalten, welche in 6 g frischem gesundem Blute vorkommen. 8 Tage lang wurden 2,5 g täglich verabreicht, darnach enthielt das Knochenmark sehr reichliche diffus grüne, mit schwarzgrünen Körnchen besetzte Zellen. Milz gab starke, Leber schwache Eisenreaction. — Gelöst giebt es mit Schwefelammonium directe Eisenreaction.

7. Hämol, ein von Kobert durch Einwirkung von Zink auf Blut hergestelltes Metallparhämoglobin, aus dem das Zink wieder entfernt wurde. Enthält ca. 0,2 pCt. Fe. Es wurde in Dosen von 2 g pro die gegeben. Knochenmark zeigte nach 8 Tagen reichliche Fe-haltige Zellen, die aber im ganzen weniger dunkelgrüne Körnchen enthielten. Milz und Leber gaben starke Eisenreaction. — Mit $(NH_4)_2S$ directe Fe-Reaction.

8. Hämoglobintabletten Radlauer, enthalten pro Stück 0,5 pCt. Hämoglobineiseneiweiss und wurden zu 4 Stück täglich gegeben. Nach 8 Tagen enthielt das Mark sehr reichliche Fe-Zellen, doch war die Grünfärbung der einzelnen eine weniger intensive und die dunkelgrünen Körnchen, obwohl auch noch zahlreich vorhanden, waren im Ganzen nicht so massenhaft wie in den vorherigen Präparaten zu finden. Milz gab mässig starke, Leber schwache Fe-Reaction. — Gelöst geben sie mit $(NH_4)_2S$ direct keine Fe-Reaction, erst nach dem Kochen tritt eine grünlich-schwarze Verfärbung auf.

9. Hämoglobintabletten Pfeuffer enthalten pro Stück 1 g Hämoglobin. Täglich 1 Stück in Milch gelöst, verabreicht. Nach 8 Tagen zeigte das Knochenmark mässig viel eisenhaltige Zellen, die aber blasser grün aussahen und nur sehr spärlich mit dunkeln Körnchen besetzt waren, meist fanden sie sich frei von diesen. Milz gab mässig starke, Leber keine Eisenreaction. — Mit $(NH_4)_2S$ keine directe Eisenreaction, erst beim Kochen grünlich-schwarze Verfärbung.

10. Hämatogen Hommel, besteht aus 70 pCt. Hämoglobin, 20 pCt. Glycerin und 10 pCt. Malagawein. Es wurde zu 10 cbcm 1 mal täglich gegeben. Nach 8 Tagen sehr reichlicher Gehalt des Knochenmarkes an Fe-

Zellen, die aber im Ganzen blasser grün erschienen und weniger reichlich schwarz-grüne Körnchen enthielten, Milz schwache, Leber keine Eisenreaction. — Mit $(NH_4)_2S$ tritt erst beim Kochen schwarz-grüne Färbung auf.

Ein anderes Thier erhielt 5 g Hämatogen 8 Tage lang, zeigte im Knochenmark nur spärliche blassgrün gefärbte Zellen mit wenig Körnchen besetzt. Milz geringe, Leber keine Eisenreaction. Ein drittes Thier erhielt 3 Tage 10 cbcm Hämatogen und zeigte nach dieser Zeit nur spärliche blassgrüne Zellen und wenig Körnchen in ihnen, Milz geringe, Leber keine Eisenreaction.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die geprüften anderen Eisenpräparate zwar gut, aber auch nicht besser als die gewöhnlichen anorganischen Eisensalze resorbirt werden, dass auch bei ihnen das Metall von Leukocyten aufgenommen wird, mit denen es sich zu Albuminaten verbindet, und dass es in diesen Transportzellen im Blute kreisend in derselben Weise im Marke angetroffen wird. Ein Unterschied zeigte sich nur bei den drei letztgenannten Hämoglobinpräparaten. Während nach Gaben von anorganischen Fe-Salzen und den sieben ersten der vorstehend verzeichneten Präparaten sich meist intensiv grün gefärbte Leukocyten fanden, die mit 2—5 dunkelgrünen Körnchen erfüllt waren, erschienen nach Darreichung dieser Hämoglobinpräparate in der Mehrzahl nur solche Zellen im Knochenmarke, die eine blassere Grünfärbung zeigten und nur spärliche oder gar keine dunkelgrünen Körnchen enthielten. Hierin spricht sich nicht ein qualitativer, sondern nur ein quantitativer Unterschied der Eisenresorption aus, und es ist auch natürlich, dass bei Präparaten, deren Eisengehalt ein so geringer ist wie der des Hämoglobins, nicht solche Mengen des Metalles zur Aufnahme gelangen können wie bei den anderen.

Als praktische Schlussfolgerung ergiebt es sich daher, dass es an sich einerlei ist, welches Präparat man verordnet, vorausgesetzt, dass eine genügende Menge Eisen in ihm vorhanden ist. Dass gewisse Präparate besser vertragen werden wie andere, ist zweifellos, hat aber nichts zu thun mit der Frage ihrer Resorptionsfähigkeit und ihrer specifischen Wirkung auf das blutbildende Organ. Nur aus diesem Grunde hat es einen Sinn, einzelnen Präparaten

den Vorzug zu geben, die sich nach der praktischen Erfahrung als gut „verträglich", das heisst, die Schleimhaut des Magens weniger reizend herausgestellt haben. Da wir aber unter unseren officinellen Eisenmitteln solche von hinreichender Güte besitzen, halte ich die Anwendung jener neuen und neusten Präparate für überflüssig, wenn man nicht ihren oft unverhältnissmässig hohen Preis und ihre schöne Verpackung als einen besonderen Vorzug ansieht. Sollte man aber aus irgend welchen Gründen doch zu ihnen greifen, so müsste gefordert werden, dass ihr Gehalt an Eisen so genau angegeben würde, dass eine genaue Dosierung ermöglicht wäre. Die Verwendung der Hämoglobinpräparate erscheint nach dem Gesagten als eine irrationelle insofern, als ihr Eisengehalt nur ein geringer ist und man nur mit grossen Dosen das erreichen kann, was kleine Mengen der anderen zu leisten vermögen. Dass sie andererseits unter Umständen als eine sehr leicht verträgliche Form der Fe-Darreichung ihre Verwendung finden können, soll nicht bestritten werden. Doch scheint auch hier die praktische Erfahrung das Richtige herausgefunden zu haben, dass sie nämlich mehr ein Stomachicum, den Appetit anregendes und daher auch das Allgemeinbefinden hebendes Mittel darstellen, als dass sie die eclatante Wirkung zeigten, die andere Präparate mit grösserem Eisengehalte aufzuweisen haben. Auch der in ihnen gebotene Ersatz für das Nahrungseiweiss ist bei seiner geringen Menge ein unverhältnissmässig theuerer.

## V.

Nach diesen Ergebnissen erhebt sich für uns die Frage: Stehen dieselben im Einklange mit den am Krankenbette gemachten Erfahrungen? Denn es ist einleuchtend, dass Thierversuche nur dann einen Anspruch erheben können, aufklärend in Fragen der menschlichen Pathologie zu wirken, wenn sich ihre Resultate nicht in Widerspruch setzen mit den täglichen Beobachtungen am kranken Menschen, wenn sie der Kritik des Arztes in gleicher Weise standhalten wir der des Experimentators.

Ich glaube, dass meine Versuchsergebnisse diesen Ansprüchen vollkommen genügen. Sie zeigten, dass die therapeutische

Wirkung des Eisens lediglich beruht auf einem specifischen Reize auf das blutbildende Organ, das Knochenmark, dass dieser Reiz ein gesteigertes und beschleunigtes Heranreifen der Jugendformen zu kernlosen rothen Blutzellen im Gefolge hat, dass das Eisen als solches und nicht irgend eine complicirte Verbindung diesen Effect hervorruft und dass es in allen gebräuchlichen Formen mit Erfolg zur Anwendung kommen kann, da es in diesen zur Resorption gelangt.

Betrachten wir zunächst die klinischen Erfahrungen bezüglich der beiden letzten Punkte, so war es jedem objectiv urtheilenden Arzte von jeher nicht zweifelhaft, dass wir in den Eisenpräparaten einen therapeutischen Schatz besässen, dem eine geradezu specifische Wirkung eigen sei. Liess man sich auch in seinen theoretischen Erwägungen mehr oder weniger von jenen Autoren leiten, die dem Eisen gar keine oder nur eine indirecte Wirkung zuschreiben wollten oder die sich nur von den organischen Eisenverbindungen einen Nutzen versprachen, so konnte doch das praktische Handeln dadurch nicht beeinflusst werden. Ueberall da, wo man erfahrungsgemäss Eisenpräparate mit Erfolg anwandte, vermochte kein anderes Mittel diesen den Rang streitig zu machen. Wohl brachten theoretische Speculationen bald dieses, bald jenes Eisenpräparat auf den Markt, wohl fanden sie auch alle ihre Empfehler und doch vermochten sie das einfache Ferr. reduct. nicht zu vertreiben. Die Erklärung geben unsere Untersuchungen: Sie alle werden vom Darmkanale resorbirt, von dem Blutstrome dem Knochenmarke zugeführt, von dem einfachen Eisenroste bis zu dem Ferratin, aber weder dieses noch die anderen „organischen“ Verbindungen besser als die einfachen anorganischen und das blosse Metall. Dass sich in der Praxis einzelne Präparate wie Ferr. reduct und Ferr. carbon. (als Blaud'sche Pillen) einer besonderen Werthschätzung erfreuen und dass es Präparate giebt, welche nicht gut vertragen werden, ist zweifellos, hat aber mit der Frage der Resorptionsfähigkeit und der specifischen Wirkung aller Fe-Mittel nichts zu thun. Diese nur durch die praktische Erfahrung festgestellte Thatsache erklärt sich daraus, dass das Metall selbst schon einen gewissen Reiz auf die Magenschleimhaut ausübt und dass es krankhafte Zustände giebt, bei denen die Reizbarkeit

durch besondere Eisenpräparate noch erhöht ist. Nikolaus[1]) fand, dass eine übermässige Magensaftsecretion durch Fe-Gaben noch gesteigert wird, dass es aber bei normalen Säureverhältnissen gut vertragen wird und eine herabgesetzte HCl-Production sogar günstig beeinflusst. Der Magen, der sich bei der Resorption des Fe gar nicht betheiligt, wie ich entgegen Hari[2]) mit Bestimmtheit wenigstens für nicht übermässig grosse Dosen betonen muss, verursacht in diesen Fällen die meisten Beschwerden, ein Beweis dafür, dass nicht die schwere Resorbirbarkeit des betreffenden Präparates die Schuld daran trägt. Man soll daher immerhin solche auswählen, welche erfahrungsgemäss gut „vertragen" werden, muss sich dabei aber bewusst bleiben, dass auch die anderen, seither als „schwer verträglich" bezeichneten, dieselben Dienste zu leisten im Stande sind. Das Entscheidende für ihre Wirksamkeit ist ihr Gehalt an Eisen.

Wie stimmt aber die ärztliche Beobachtung mit unseren Resultaten bezüglich des specifischen Reizes des Eisens überein, wie erklärt sich seine fehlende Wirkung bei vielen Fällen von Blutarmuth, seine unverkennbaren Erfolge bei anderen Fällen von Anämie und seine fast unfehlbare Wirkung bei der Chlorose? Wir sahen, dass das Metall keine Neuproduktion von Erythrocyten resp. ihrer Jugendformen hervorruft, sondern nur ein Stimulans für die physiologischer Weise vor sich gehende Blutbildung darstellt.

Fassen wir zunächst die grosse Gruppe der als secundäre Anämieen bezeichneten Krankheitszustände ins Auge, so stellen sie, wie schon ihr Name besagt, nur einen durch andere primäre Schädlichkeiten hervorgerufenen Folgezustand dar. Nicht um eine primäre Erkrankung des Blutes oder des blutbildenden Organes handelt es sich bei jenen Anämieen, welche sich im Gefolge der meisten chronischen Erkrankungen einstellen, sondern sie sind erst hervorgerufen durch die mangelhafte Ernährung, den fehlenden Appetit, die geringe Bewegung in freier Luft, das Fieber u. s. w. Ebenso steht es bei einer Reihe anderer Krankheiten, bei denen wir häufig und in auffallender Weise sich Blut-

[1]) Nikolaus: Ueber den Einfluss des Eisens auf die Magensaftausscheidung. Wiener klinische Wochenschrift 1897.

[2]) Hari, a. a. O.

armuth entwickeln sehen, so bei der Nephritis, der Bleiintoxication, dem secundären Stadium der Syphilis u. s. w. Je nach der Art, dem Grade und der Dauer der der Anämie zu Grunde liegenden Noxe, seien es mangelhafte Ernährung, im Körper sich anhäufende Toxine, schwere Säfteverluste u. Ä. werden wir mit Eisenpräparaten nichts oder nur wenig erreichen. Denn einmal kann das blutbildende Organ, das Knochenmark selbst so schwer in seiner Funktion geschädigt sein, dass auch die seine Thätigkeit anregende Wirkung des Eisens versagt, oder die an Zahl, Hämoglobingehalt und Form normal in die Blutbahn geschickten Erythrocyten erleiden erst hier die krankhaften Veränderungen, die das Bild der Anämie ausmachen.

Anders liegen die Verhältnisse in einer zweiten Gruppe secundärer Anämieen, in den Fällen von Blutarmuth, die durch Blutverluste hervorgerufen sind. Wir sahen auch bei den durch Aderlässe anämisch gemachten Thieren ohne Eisen das Knochenmark an allen Stellen eine gewaltige regenerative Thätigkeit entfalten, sodass es keinem Zweifel unterliegt, dass der Blutverlust selbst, das Bedürfnis des Organismus, die verloren gegangenen Sauerstoffträger wieder rasch zu ersetzen, ein mächtiges Stimulans für das blutbildende Organ ist. Wir sahen aber auch an dem Knochenmarke selbst und durch wiederholte Zählungen, dass sich dieser Process der Regeneration schneller vollzieht bei den Thieren, denen zugleich Eisen gegeben wurde, und die Beobachtungen am Menschen stimmen mit diesen Versuchsresultaten vollkommen überein. Schwere traumatische Blutverluste werden oft in verhältnissmässig kurzer Zeit von selbst ausgeglichen, befördert aber wird dieser Regenerationsprocess durch Eisengaben. Das gesunde Knochenmark des im übrigen auch gesunden Körpers wirft dabei unzählige reife Erythrocyten in die Circulation. War der Blutverlust ein sehr ausgiebiger und ist das Bedürfniss nach hämoglobinhaltigen Zellen ein sehr grosses, so werden auch vereinzelte kernhaltige, noch nicht ausgereifte Blutzellen in der Hitze des Regenerationsvorganges mit in die Blutbahn geschleudert und auch das einzelne Blutkörperchen hat nicht genügend Zeit, um seinen normalen Gehalt an Hämoglobin zu producieren bzw. in sich aufzunehmen. Aus diesem

Grunde findet auch meist ein rascherer Wiederersatz der Blutzellen als ihres normalen Hämoglobingehaltes statt. (Laache, Oppenheimer, Liebe[1]). Wird aber die Ausreifung der Erythrocyten und damit ihr Austritt in die Circulation beschleunigt, so wird dadurch neuer Platz gemacht für neu entstehende Jugendformen, zu deren Bildung das Mark durch den stattgehabten, noch nicht wieder ganz ersetzten Blutverlust immer wieder angeregt wird. Auf diese Weise trägt das Eisen dazu bei, Blutverluste rascher auszugleichen, eine Erfahrung, die wir täglich am Krankenbette machen können.

Während aber in diesen Fällen die Rolle des Eisens nur die einer zweiten Hülfskraft ist, den mächtigsten Reiz für die Blutregeneration aber der Blutverlust selbst darstellt, und daher der Erfolg der Fe-Behandlung nur ein relativer ist, feiert sie ihre höchsten Triumphe bei einer Krankheit, die wir den sogenannten essentiellen Anämieen zuzählen, bei der Chlorose. Wie bereits mehrfach hervorgehoben, konnte kein Praktiker daran zweifeln, dass dem Eisen, in welcher Form es auch gereicht werden mochte, eine geradezu specifische Wirkung bei diesem Krankheitsbilde zukomme. Diese unbestreitbare Wirksamkeit des Metalles auch durch das Thierexperiment zu beweisen, war nicht möglich, da wir nicht im Stande sind, diesen eigentümlichen Krankheitszustand, dessen charakteristisches Symptom sein spontanes Auftreten ist, bei Thieren zu studieren. Denn auch v. Hösslin[2]) erzeugte bei seinen Thieren durch lange Zeit gereichte Fe-arme Nahrung verbunden mit wiederholten Aderlässen zwar eine Oligocytämie und Oligochromämie, die dem Blutbefunde nach grosse Aehnlichkeit mit der Chlorose hatten, wobei aber das genannte ausschlaggebende Merkmal, die spontane Entstehung fehlte. Ich glaube aber, dass wir umgekehrt durch die specifische Wirkung des Eisens, die wir durch eine andere Versuchsanordnung kennen gelernt haben, in der Lage sind, einen Einblick in dieses, in seiner Entstehung und seinem Wesen noch dunkeln Krankheitsbilde zu gewinnen.

[1]) Laache, Oppenheimer, Liebe a. a. O.
[2]) v. Hösslin a. a. O.

Erinnern wir uns nochmals der Versuche der Gruppe III, in denen wir Knochenmark- und Blutuntersuchungen bei ganz gleich entwickelten Thieren mit und ohne Eisengaben vornahmen. Wir fanden, dass bei den Thieren mit reichlichem Grünfutter, Milch und Brod, die eine vollkommen genügende Menge Fe mit der Nahrung aufnahmen, grössere und längere Zeit fortgesetzte Eisengaben eine mässige Steigerung der Erythrocytenzahl im Gefolge hat und dass dabei im Knochenmarke keine nachweisbare Neubildung von Zellen vor sich geht. Dabei nahm der Hämoglobingehalt nur wenig zu, entsprechend der wachsenden Blutkörperchenzahl. Da schliesslich bei den Parallelthieren ohne Fe im Knochenmarke hie und da eine Fe-haltige Zelle zu finden war, Milz und Leber gleichfalls Eisen enthielten, somit eine Fe-Armuth sicher auszuschliessen war, konnte die Wirkung nur in einem Reize bestehen, durch den eine beschleunigte und gesteigerte Heranbildung reifer Erythrocyten zustande kam, ein Ergebniss, das auch die Versuchsgruppe II schon vermuthen liess.

Betrachten wir im Hinblicke auf diesen specifischen, die physiologische Thätigkeit des Knochenmarkes stimulierenden Einfluss des Metalles seine fast nie fehlschlagende Wirkung bei der Chlorose, so glaube ich, dass wir, ohne uns auf den Boden vager Hypothesen zu begeben, mit Recht den Schluss ziehen können, dass das Wesen dieses eigenthümlichen Krankheitsbildes in einer Hypoplasie, einer krankhaften Schwäche des Knochenmarkes besteht. Diese Behauptung wird ja solange eine solche bleiben, bis wir den anatomischen Beweis im Knochenmarke Chlorotischer geliefert haben, bis wir auch im Parenchyme des Markes jene hämoglobinarme Erythrocyten von den Formen, wie sie im circulierenden Blute zu finden sind, feststellen können. Bis jetzt ist ein solcher Befund noch nicht erhoben worden, wohl aber nicht deshalb, weil er nicht zu erheben wäre, sondern weil man noch nicht mit den genügenden Untersuchungsmethoden auf ihn gefahndet hat, vor allem aber, weil Sectionen reiner Chlorosen nur selten vorkommen. Eine Reihe von Krankheiten, an denen sie zu Grunde gehen können, hat, wie die oben erwähnten Arbeiten verschiedener Autoren beweisen, an sich schon einen Einfluss

auf die Beschaffenheit des Markes, sodass diese Fälle ausser Betracht bleiben müssen. Stirbt aber eine „Bleichsüchtige“ an ihrer „Chlorose“, so haben wir das anatomische Bild der perniciösen Anämie vor uns. Makroskopisch in die Augen fallende Veränderungen des Knochenmarkes Chlorotischer, die an anderen, für unsere Sache indifferenten Krankheiten gestorben sind, brauchen aber auch noch nicht einmal vorhanden zu sein, da es sich um einen hypoplastischen Zustand, um eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit handelt, bei der nur minderwerthige Blutzellen produciert werden und die nur die genaueste mikroskopische Untersuchung im anatomischen Bilde eruieren kann. Denn die makroskopische Beurtheilung des Markes bezüglich seiner Zusammensetzung kann zu den grössten Trugschlüssen Veranlassung geben, wie schon Neumann hervorgehoben hat und ich bestätigen kann. Der strikte anatomische Beweis liesse sich also nur durch die genaueste mikroskopische Untersuchung des Markes eines reinen Falles von Chlorose liefern, bis jetzt hatte ich aber hierzu keine Gelegenheit.

Es muss deshalb der Beweis ex juvantibus, das heisst aus der specifischen Wirkung des Eisens auf das Knochenmark geführt werden.

Unterstützt kann diese Beweisführung werden, wenn es darzuthun gelingt, dass alle anderen Theorien, welche das Wesen der Chlorose zu erklären versuchen, mit der specifischen Wirkung des Metalles unvereinbar sind.

Die schon Hippokrates bekannte, aber zuerst von Jean Varandal[1]) und Fr. Hoffmann[2]) beschriebene Krankheit ist seit diesen letzteren in einer fast unübersehbaren Menge von Arbeiten der verschiedensten Richtungen behandelt worden. Sie ist bekanntlich vor allem characterisirt durch eine Abnahme des Hämoglobingehaltes des Blutes, die in stärkerem Maasse Platz zu greifen pflegt, wie die Verminderung der Erythrocytenzahl. Diese kann sogar eine annähernd normale bleiben. Daneben treten Formveränderungen der einzelnen Blutscheiben auf, meist eine durchschnittliche Verkleinerung der blassrothen Blutkörper-

[1]) Jean Varandal: De morb. et affectione mulierum. Montpellier 1620.
[2]) Fr. Hoffmann: De genuina chlorosis indole, origine et curatione Emmerich 1731.

chen, daneben auch Poikilocyten und Makrocyten. Rieder[1]) fand auch kernhaltige Erythrocyten, Hammerschlag[2]) ausser diesen Megaloblasten. v. Jaksch[3]) konnte eine Verminderung des Stickstoff- beziehungsweise des Eiweissgehaltes der rothen Blutkörperchen constatiren. Die bekannten weiteren klinischen Erscheinungen wie allgemeine Blässe, leichte Ermüdbarkeit, Herzklopfen, Atemnoth, nervöse Reizbarkeit, Verdauungs- und Menstruationsanomalien, sowie das spontane Auftreten aller dieser Erscheinungen vervollständigen das Krankheitsbild der Bleichsucht. Sie ist fast ausnahmslos eine Krankheit des weiblichen Geschlechtes und befällt dasselbe am häufigsten im Alter von 14—20 Jahren. Dass die Heredität eine Rolle spielt, ist nicht zu bezweifeln und auch eine allgemeine, sich schon in der Kindheit geltend machende schwächliche Constitution prädisponirt zur früheren oder späteren Erkrankung. Doch bleiben auch häufig gut entwickelte Personen nicht von ihr verschont. Wunderlich[4]) will sie häufiger bei Blondinen als bei Brünetten gesehen haben, in den nördlichen Staaten Europas ist sie mehr verbreitet als in den südlichen. Unzweckmässige und ungesunde Lebensweise, unzureichende Nahrung, Mangel an guter Luft und Licht begünstigen den Ausbruch der Krankheit, doch findet sie sich ebenso in den Palästen der Reichen wie in den Hütten der Armen, in den engen Strassen der Grossstadt wie auf den Wiesen und Feldern des Landes. Geistige Ueberanstrengung, unnatürliche Ueberreizung durch unpassende Lektüre, psychische Erregung, schwere Sorgen und Liebeskummer werden gleichfalls als ursächliche Momente angegeben, Schwangerschaft, Geburt und Lactation spielen nicht selten eine die Krankheit auslösende Rolle und mit besonderem Nachdrucke hat man von jeher Störungen aller Art in der Menstruation in einen ursächlichen Zusammenhang mit ihr gebracht.

Alles dies ist aber nicht geeignet, uns einen Einblick in das Wesen der Krankheit zu verschaffen und auch von

[1]) Rieder: Atlas der klin. Mikroskopie des Blutes. Leipzig 1893.
[2]) Hammerschlag: Wiener medicin. Presse 1894.
[3]) v. Jaksch: Wiener medicin. Presse 1894 S. 148.
[4]) Wunderlich: Handbuch der Pathologie und Therapie. Bd. IV 1856.

den zahlreichen Theorieen, die zu ihrer Erklärung aufgestellt wurden, giebt keine eine befriedigende Lösung.

Der anomale Blutbefund, der im Vordergrunde des ganzen Krankheitsbildes steht, legt ja den Gedanken nahe, dass es sich um eine Störung in der Blutbildung oder eine nachträgliche Schädigung der ursprünglich gesunden Erythrocyten in der Circulation handele. Aber worin besteht diese Störung und Schädigung und wo ist ihr Sitz, sind sie das primäre Moment oder liegt eine secundäre Anämie infolge einer der zahlreichen erwähnten Schädlichkeiten vor? Aber alle diese machen sich nur in einem Theile der Fälle geltend, in vielen tritt die Krankheit auf, ohne dass sich nur ein Anhaltspunkt für irgend eine Noxe finden liesse. Diese eigenthümliche spontane Entwicklung wird man um so häufiger eruiren können, je kritischer man die Angaben der Patientinnen sichtet, so vor allem die Bedeutung der Menstruationsstörungen auf ihr richtiges Maass zurückführt, bei denen nicht selten Ursache und Wirkung verwechselt werden. Wenn man andererseits aber auch in vielen Fällen nicht umhin kann, eine der erwähnten Schädigungen, so besonders ungesunde Lebensweise als die Krankheit auslösendes Moment anzuerkennen, so erhebt sich wiederum die Frage, warum haben wir dann nicht jenes Bild einfacher secundärer Anämie vor uns, wie sie uns schlecht genährte, in elenden Wohnungen hausende Individuen beiderlei Geschlechtes bieten, warum dieses eigentümliche, wohlcharacterisirte Krankheitsbild, warum werden fast ausnahmslos nur Frauen von ihm befallen, während vielen jener Schädigungen auch das männliche Geschlecht und oft in viel höherem Grade ausgesetzt ist.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden zahlreiche Hypothesen aufgestellt.

Einzelne wie Beneke[1]) glaubten, dass es sich um einen vermehrten Untergang rother Blutkörperchen handele. Er nimmt an, dass infolge der Entwicklung der weiblichen Geschlechtsorgane auf reflectorischem Wege gewisse Störungen der verdauenden, der Nahrung aufsaugenden und der das Aufgesogene verarbeitenden Organe aufträten. Es finde daher eine ungenügende Aufsaugung, Verarbeitung und allzu reichliche Wiederabgabe von

[1]) Beneke: Grundriss der Pathologie des Stoffwechsels.

Eisen statt, sodass es zu einer Verarmung des Körpers an demselben komme. Zugleich träte durch ein vermehrtes Zugrundegehen rother Blutscheiben eine Hämoglobinverarmung ein. Auch Clark[1]) glaubt an einen vermehrten Hämoglobinzerfall, der dadurch zustande komme, dass infolge der gewöhnlichen Stuhlverstopfung der Chlorotischen Ptomaine aus dem Darme zur Resorption gelangten, die dann ihren deletären Einfluss auf das Blut ausübten. Diese Theorie eines vermehrten Unterganges rother Blutzellen ist indessen durch Hoppe-Seyler[2]) Garrod[3]) und von Noorden[4]) widerlegt, die in den Excreten Bleichsüchtiger keine Vermehrung, sondern oft sogar eine Verminderung des Hydrobilirubins, des Derivades des rothen Blutfarbstoffes feststellen konnten. Zugleich ergaben die Untersuchungen von Lipmann-Wulf[5]), dass der Stoffwechsel Chlorotischer keinen gesteigerten Eiweisszerfall aufweist. Die Erklärung für die Erfolge Clarks, der die Bleichsüchtigen entsprechend seiner Theorie mit Abführmitteln behandelte, ist in dem reichlichen Gehalte seines Laxans an Ferr. sulfur. zu finden.

Manassein[6]) sprach zuerst die Ansicht aus, dass durch eine verminderte HCl-Sekretion des Magens Resorptionsstörungen im Magen-Darmkanale zustande kämen, als deren Folgen die Chlorose aufträte. Später schloss sich Zander[7]) dieser Hypothese an und behauptete, durch Darreichung von Salzsäure die Krankheit besser zu heilen wie mit Eisen, da durch ihre mangelnde Production eine schlechte Resorption des mit der Nahrung zugeführten Eisens bedingt werde. In ähnlichem Sinne äusserte

[1]) Clark-Lancet 1887 cit nach v. Noorden.
[2]) Hoppe-Seyler cit. nach v. Noorden.
[3]) Garrod: cit. nach v. Noorden.
[4]) v. Noorden: Altes und Neues über Pathologie und Therapie der Chlorose. Berl. klin. Wochenschrift 1895.
[5]) Lipmann-Wulf: Ueber Eiweisszersetzung bei Chlorose. In v. Noordens Beiträgen zur Lehre vom Stoffwechsel. 1892. Heft I.
[6]) Manassein: Ueber den Einfluss des Fiebers und der Anämie auf den Magensaft. Dieses Arch. Bd. LV. 1872.
[7]) Zander: Zur Lehre von der Aetiologie, Pathologie und Therap. der Chlorose. Dieses Arch. Bd. LXXXIV 1881.

sich Mordhorst[1]), der die Beschwerden der Bleichsüchtigen bei Eisengebrauch auf das Fehlen der Salzsäure des Magens zurückführte. Diese Lehre von der verminderten HCl-Production benutzte auch Bunge mit zur Begründung seiner bekannten Theorie, denn gerade bei Bleichsüchtigen gehörten Störungen der Verdauung, katarrhalische Zustände der Magen- und Darmschleimhaut, die abnorme Gährungs- und Zersetzungsvorgänge im Darmkanale hervorriefen, zu den constantesten Symptomen. Gerade die Wirksamkeit der grossen Fe-Dosen schienen ihm die Richtigkeit seiner Anschauung, es handele sich um eine „Massenwirkung", zu beweisen. Auch die Zander'sche Behandlungsweise der Chlorose mit HCl leuchtet ihm besonders ein, da diese das normale Antisepticum sei.

Indessen sind auch diese Ansichten nicht aufrecht zu erhalten, denn schon v. Noorden[2]) constatirte bei Kranken mit nahezu vollständig darniederliegender HCl-Production nur ausnahmsweise eine gesteigerte Aetherschwefelsäureausscheidung. Ausserdem fand er bei Chlorose die Nahrungsresorption als eine vorzügliche und es ist nicht abzusehen, warum gerade die Resorption der Fe-haltigen Albumine gestört sein sollte. Auch ich[3]) fand in dem Schlatter'schen Falle totaler Magenexstirpation bei vollständig fehlender Salzsäure eine sehr gute Ausnützung der Nahrung und in einer 15tägigen Versuchsreihe einen normalen Gehalt des Urins an Aetherschwefelsäure. Rethers[4]) konnte bei Chlorotischen nur eine normale, oft sogar eine verminderte Aetherschwefelsäureausscheidung im Urine nachweisen, sodass von gesteigerten Fäulnissvorgängen im Darme nicht die Rede sein kann. Dazu ergaben die Untersuchungen Mörner's[5]) dass Fe-Präparate Fäulnissprocesse im Darm nicht herabzusetzen vermögen. Schliesslich bewiesen noch zwei andere Autoren die

[1]) Mordhorst: Zur Therapie der Anämie und Chlorose. Dissertation Kiel 1893.

[2]) v. Noorden: Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels 1893. S. 245.

[3]) A. Hofmann, Stoffwechseluntersuchungen nach totaler Magenresektion. Münchener medic. Wochenschrift 1898. Nr. 18.

[4]) Rethers: Beiträge zur Pathologie der Chlorose. Dissertation Berlin 1891.

[5]) Mörner: Zeitschr. f. physiologische Chemie XVIII. 1893.

Unrichtigkeit der Bunge'schen Theorie. Woltering[1]) konnte durch Mangangaben keine Vermehrung des Eisengehaltes im Organismus erzielen, obwohl sich dieses Metall mit den Schwefelalkalien des Darmes ebenso leicht verbindet wie das Eisen, ein Beweis dafür, dass die Wirkung des anorganischen Fe nicht in einem Schutze des Nahrungseisens vor Zersetzung besteht. Zu demselben Schlusse gelangte Warfringe[2]), der von Mangandarreichung bei Bleichsüchtigen keine Erfolge sah. Riegel[3]) fand gerade bei der Chlorose häufig eine vermehrte HCl-Production und widerspricht auf Grund der Untersuchungen von Grüne[4]) und Osswald[5]) der Theorie, welche in einer verminderten Salzsäureproduction mit ihren Folgen die Ursache der Chlorose erblickt. Auch mit dieser Hypothese ist die specifische Wirkung des Eisens unvereinbar.

Dasselbe gilt von der Anschauung Rosenbach's[6]), der die Chlorose für eine Constitutionskrankheit mit Verringerung der Absonderung der wichtigsten Verdauungssäfte hält. Gegen alle diese Hypothesen, die in Störungen der Verdauungsthätigkeit die Ursachen der Bleichsucht erblicken, lässt sich der Einwand erheben, dass sie Ursache und Wirkung verwechseln, und dass ihr Auftreten das primäre, Verdauungsstörungen aber erst das secundäre Leiden darstellen. Neben diesen, die er durch das Corset und seinen Druck auf die Abdominalorgane hervorgerufen glaubt, kommt auch die aus demselben Grunde erschwerte Athmung nach seiner Ansicht für die Entstehung der Chlorose in Betracht. Durch die behinderte Ausdehnung der Lunge gelangte weniger Sauerstoff in das träge circulierende Blut, das Hämoglobin gehe infolge dessen theilweise zu Grunde, und verliere auch wiederum durch die verminderte Wärmeproduction in den Lungen, die durch die verringerte Sauerstoffaufnahme zustande komme, einen Theil seiner Fähigkeit, O aufzunehmen.

[1]) Woltering: Zeitschr. f. physiologische Chemie. XXI. 1895.
[2]) Warfringe: Cit. nach Schmidt's Jahrbücher 1898. S. 260.
[3]) Riegel: Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XII.
[4]) Grüne: Zur Lehre des Ulcus ventriculi und dessen Beziehungen zur Chlorose, Dissertation, Giessen 1890.
[5]) Osswald, Münchener medic. Wochenschrift 1894.
[6]) Rosenbach. Ueber die Entstehung und hygienische Behandlung der Bleichsucht.

Abgesehen davon, dass es zahlreiche Fälle giebt, bei denen von einer die Athmung oder die Thätigkeit der Verdauungsorgane wesentlich beeinträchtigenden Einengung des Brustkorbes nicht die Rede sein kann, lässt sich auch hier wieder nicht einsehen, wie die unbestrittene Wirkung des Eisens mit dieser Theorie in Einklang zu bringen wäre. Nicht durch Weglassen der Corsets, sondern durch Eisendarreichung, kräftige Nahrung und gesunde Lebensweise heilen wir die Bleichsucht.

Eine weitere Hypothese, die die Chlorose als eine Neurose auffasst, wurde von Meinert[1]) aufgestellt. Dieser Autor fand in den meisten Fällen von Bleichsucht einen Tiefstand des Magens, hervorgerufen durch den Druck der Leber, die infolge festen Schnürens und des unzweckmässigen Corsets den Magen nach abwärts dränge. Durch diesen Tiefstand der kleinen Curvatur würden zahlreiche Nervengeflechte, die vom Plexus solaris zu ihr zögen, gezerrt und hierdurch nervöse Störungen hervorgerufen, die er für das Hauptsymptom der Krankheit neben dem anomalen Blutbefunde hält. Er will sogar eine Chlorose, die sich nur durch nervöse Beschwerden geltend macht, ohne einen krankhaften Blutbefund anerkannt wissen. Es liegt auf der Hand, dass er mit diesen Schlüssen den Boden klinischer Erfahrung verlässt und Krankheiten zusammenwirft, die nur ein gemeinsames Symptom aufzuweisen haben. Denn eine nervöse Erkrankung mit normalem Blutbefunde ist eben keine Chlorose. Die Meinert'sche Ansicht wurde auch von vielen Seiten bekämpft, so von Eichhorst[2]), Brüggemann[3]) u. A. Auch im Lichte unserer Versuchsergebnisse betrachtet ist sie unhaltbar. Denn wie Eisengaben eine durch Tiefstand des Magens und Zerrung von Nervengeflechten hervorgerufene Krankheit heilen sollen, ist nicht einzusehen. Und warum sollte nicht auch bei dem männlichen Geschlechte, das gar nicht so selten an enteroptischen Beschwerden leidet, eine Chlorose zur Entwicklung kommen?

[1]) Meinert. Zur Aetiologie der Chlorose 1893. Dresden. — Deutsche medizin. Wochenschrift 1893.

[2]) Eichhorst: Eulenburgs Realencyklopädie. Bd. IV. S. 531. III. Aufl.

[3]) Brüggemann: Ueber den Tiefstand des Magens bei Chlorose. Dissertation Bonn. 1895.

Auch Murri[1]) fasst die Chlorose als eine Neurose auf und erblickt ihren Ursprung in der Genitalsphäre, die schon von Alters her als mit der Bleichsucht in enger Beziehung stehend betrachtet wurde. Von hier aus sollen auf reflektorischem Wege durch Erregung der Vasomotoren Anomalien in der Blutverteilung und Blutstromsgeschwindigkeit hervorgerufen werden. die sich besonders in der Körperperipherie geltend mache, und hierdurch würde ein gesteigerter Zerfall von rothen Blutkörperchen bedingt. Ein solch vermehrter Zerfall findet aber nach den angeführten Untersuchungen nicht statt.

v. Hösslin[2]) versuchte, die Entstehung der Bleichsucht auf occulte, im Magen-Darmkanal vor sich gehende capillare Blutungen zurückzuführen, und glaubte sie dem entsprechend zu der Gruppe der secundären Anämien zählen zu müssen. Er bestritt auch, dass die Blutbefunde etwas charakteristisches hätten und betonte ihre Uebereinstimmung mit denen der gewöhnlichen Anämien. Unter 67 Fällen von Chlorose fand er 25 mal den Hämatin- und Eisengehalt des Kotes vermehrt. Schon der geringe Procentsatz der Fälle, die er für seine Ansicht ins Feld führen kann, macht dieselbe unwahrscheinlich. Es ist vielmehr naheliegend, dass seine Befunde durch die von Riegel[3]) mitgetheilten Beziehungen zwischen Chlorose und Ulcus ventriculi erklärt werden und dass die Verhältnisse so liegen, dass infolge der Bleichsucht die Magenschleimhaut weniger widerstandsfähig wird und kleinere Verletzungen derselben schwerer zur Heilung kommen, besonders da sich zugleich häufig Hyperacidität vorfindet. Das auf diese Weise entstehende Ulcus giebt dann den Grund für die relativ häufigen, wenn auch occulten Magenblutungen ab. Dazu kommt, dass der Blutbefund sich in der That meist von dem einfacher Anämie unterscheidet, und dass die heilsame Wirkung des Eisens als Stypticum, wie v. Hösslin glaubt, wenig plausibel erscheint, ja direct ausgeschlossen ist, wenn man die Erfolge der subcutanen Eiseninjectionen berücksichtigt. Das so gereichte Fe wird erst durch

[1]) Murri: Pathogénie de la chlorose. Sem. médicale 1894.

[2]) v. Hösslin: Ueber Hämatin- und Eisen-Ausscheidung bei Chlorose. Münch. med. Wochenschr. 1890.

[3]) Riegel, a. a. O.

das Colon wieder ausgeschieden, kommt also mit den Stellen, an denen v. Hösslin die Blutungen vermuthet, gar nicht in Berührung.

Gleichfalls durch kleine Magen- und Darmblutungen glaubt Bl. Jones[1]) die Bleichsucht veranlasst, doch denkt er sich die Entstehung dieser gastrointestinalen Hämorrhagieen wieder auf eine besondere Weise. Zur Zeit der Menstruation treten Gefässerweiterungen im Bereiche der Sexualorgane auf. Durch besondere Veranlassungen käme es auch im Gebiete des Bauchsympathicus zu Hyperämieen und bei hinzutretenden geringfügigen Schädigungen zu Blutungen auf der Magen- und Darmschleimhaut.

Warfringe[2]) glaubt, dass bei der Chlorose ein Protoplasmagift in den Körper gelange, da sie epidemisch auftreten könne und in einzelnen Jahren bedeutende Schwankungen gezeigt habe. Auch Clément[3]) hält die Bleichsucht für eine Infectionskrankheit und erblickt den Beweis hierfür in der Milzschwellung, die er bei ihr gefunden hat. v. Noorden[4]) hält, ähnlich wie Immermann, die Chlorose für begründet in einer functionellen Schwäche der blutbildenden Organe, will aber als ächte Chlorosen nur die Blutbildungsstörungen betrachten, die von den weiblichen Geschlechtsorganen her, vor allem in der Entwicklungsperiode ausgelöst werden.

Einen auffallenden anatomischen Befund theilte bekanntlich Virchow[5]) mit, nachdem Rokitansky[6]) und v. Bamberger[7]) schon ähnliches erwähnt hatten. Er fand bei Sectionen Chlorotischer häufig eine congenitale Anomalie des Gefässapparates, die

[1]) Bl. Jones, Preliminary report on the causes of chlorosis. Brit. med. journ. 1893.

[2]) Warfringe, a. a. O.

[3]) Clément: Hypertrophie de la rate dans la chlorose. Acad. de méd. 1894.

[4]) v. Noorden: Die Bleichsucht. Nothnagel's Handbuch, VIII. Bd.

[5]) Virchow: Ueber die Chlorose und die damit zusammenhängenden Anomalien am Gefässapparate. Beiträge der Gesellschaft für Geburtshülfe in Berlin. 1879. 1.

[6]) Rokitansky: Handbuch d. patholog. Anatomie 1846 u. Lehrbuch der patholog. Anatomie. 1856.

[7]) v. Bamberger: Lehrbuch der Krankheiten des Herzens.

sich vorwiegend in einer ungewöhnlichen Kleinheit des Durchmessers der Aorta und der grösseren arteriellen Blutbahnen aussprach. Dazu gesellte sich eine alle Theile der Gefässwandung betreffende Dünne, sodass hierdurch das Bild der Wachsthumhemmung, der Hypoplasie noch mehr zum Ausdrucke kam. Dazu kamen noch Anomalieen im Abgange grösserer Gefässstämme, Verfettungen der Intima und Media der Gefässwand und, besonders in schweren Fällen von Chlorose auch eine Hypoplasie des Genitalapparates, der sich hauptsächlich an den Ovarieen zeigte. Diese wichtige und interessante Thatsache kann an ihrer Bedeutung nichts verlieren durch die Angaben Fränkels, der sie nicht immer fand und durch den zweifellos richtigen Einwand, dass dieser Befund nicht die Regel darstelle. Sie bildet vielmehr eine Ergänzung meiner oben angeführten Anschauung von dem Wesen der Chlorose, indem sie zeigt, dass diese Krankheit nicht nur in einer Hypoplasie des blutbildenden Organs, des Knochenmarkes besteht, sondern dass sich diese Hypoplasie auch auf die blutführenden Theile, das Gefässsystem, ja sogar auf den Geschlechtsapparat erstrecken kann. Diese Hypoplasie ist nicht gleich zu setzen den anderen, erst secundär auftretenden Erscheinungen einer verminderter Leistungsfähigkeit der Organe Bleichsüchtiger, wie dem Tiefstand des Magens, Neigung desselben zu Ulcuserkrankung u. s. w., sondern sie ist das Wesen, das primäre Moment der Chlorose.

Es ist einleuchtend, wie je nach dem Grade und der Verbreitung dieser Anomalie nur das Knochenmark allein oder auch das funktionell in naher Beziehung zu ihm stehende Gefässsystem und selbst andere Organe von ihr befallen sein können, wie sie zum Ausdrucke kommen kann in einer nur vorübergehenden Leistungsunfähigkeit des blutbildenden Apparates bis zu einer sich das ganze Leben hindurch zeigenden Minderwertigkeit dieser und anderer Organe.

Der leichteste Grad der Chlorose, der sich auch klinisch als solcher darstellt und am häufigsten zur Beobachtung kommt, ist demnach derjenige, wo sich das Krankheitsbild zur Zeit der Pubertät entwickelt und auf eine Eisenkur in Verbindung mit gesundheitsgemässer, roborirender Lebensweise zur Heilung ge-

langt. Hier macht sich die Schwäche des blutbildenden Organes nur zu einer Zeit geltend, wo sich in ihm selbst die grössten Umwandlungen vollzogen haben, zugleich aber auch besondere Leistungen von ihm verlangt werden. Bekanntlich fällt in diese Jahre der Abschluss der Umwandlung des kindlichen rothen Markes in das Fettmark des Erwachsenen, andererseits aber gehen zu derselben Zeit im gesammten Organismus eine Reihe so mächtiger Veränderungen der Wachsthums- und Ernährungs-Verhältnisse, die wir unter dem Begriffe der Pubertätsentwicklung zusammenfassen, vor sich, dass es begreiflich erscheint, wie gerade jetzt ein Organ, an das so grosse Anforderungen gestellt werden, vorübergehend den Dienst versagen kann[1]). Seine Leistungsfähigkeit erlahmt mehr oder weniger und an Stelle der seither von ihm gelieferten wohlausgebildeten Erythrocyten von normaler Form und Hämoglobingehalt wirft es minderwerthige Gebilde in die Circulation. Meist ist es eine Hämoglobinverarmung der einzelnen Blutzelle, die den auffallendsten Befund darstellt, doch zeigt sich neben dieser Oligochromämie auch gewöhnlich eine Oligocytämie. Würde die Verarmung des Organismus an Eisen, um die sich immer wieder die Ansichten drehten, die Ursache der Hämoglobinverminderung der einzelnen Blutscheibe sein, eine Vermuthung, die bei der vorzüglichen Resorbirbarkeit des Nahrungseisens und der im Beginne der Bleichsucht oft ungestörten Verdauungsthätigkeit a priori mehr wie unwahrscheinlich war, so liesse sich daraus noch nicht absehen, warum sich auch stets andere, hiermit nicht im Zusammenhange stehende Veränderungen an ihnen zeigen. Duncan[2]) fand zuerst eine Verminderung des specifischen Gewichtes, v. Jaksch[3]) gerade bei der Chlorose mehr wie bei den secundären Anämieen eine Herabsetzung des Eiweissgehaltes der rothen Blutzellen, Befunde,

[1]) Ich glaube mich der v. Noorden'schen Annahme des Ausfalles einer „internen Secretion" ohne einen zwingenden Grund nicht anschliessen zu sollen.

[2]) Duncan, Beiträge zur Pathologie und Therapie der Chlorose. Sitzungsberichte der kaiserl. Akademie der Wissenschaften.

[3]) v. Jaksch, a. a. O.



University of California LIBRARY

die sich noch durch den verminderten Hämoglobingehalt erklären lassen. Dagegen kann man auf diesen nicht ihre kaum jemals fehlenden Formveränderungen zurückführen. Fast stets finden sich im Blute Chlorotischer Formen, die in ihrer Grösse hinter der Norm zurückbleiben, in schweren Fällen nimmt ihre Zahl zu, es treten Poikilocyten, ja sogar kernhaltige Blutzellen auf. Dieses Alles zusammengenommen weist mit Bestimmtheit darauf hin, dass es sich um eine Wachsthumshemmung infolge einer verminderter Energie des blutbildenden Apparates handelt und die specifische, diese verminderte Leistungsfähigkeit anspornende Wirkung des Eisens macht sich deshalb in fast allen Fällen mit Erfolg geltend. Nicht der vermehrte Vorrath des Organismus an Fe, dessen es zur Hämoglobinbildung nur minimaler Mengen bedarf, sondern der von ihm ausgeübte Reiz ist es, der jetzt gesunde, in Form und Hämoglobingehalt normale Blutzellen zur Entwicklung kommen lässt. Die Bedenken Krehl's[1]) gegen die Annahme eines Reizes sind nicht stichhaltig. Er kann sich dieser Auffassung nicht anschliessen, da er nicht einsieht, warum das anorganische resorbirte Eisen, das doch auch als organische Eisenverbindung kreise, besser wirken solle als das mit der Nahrung zugeführte. Wie ich aber zeigte, findet sich dieses Nahrungseisen selbst bei Fe-reichem Grünfutter nur in ganz vereinzelt blass-grünen Zellen in minimaler Menge in der Circulation und im Knochenmarke, während die gesteigerte Zufuhr des Metalles, mit der natürlich erst dieser Reiz verknüpft ist, das Punctum saliens der ganzen Frage ist. Schon v. Niemeyer betonte die Darreichung grosser Eisengaben als den Schwerpunkt der Chlorosebehandlung. Durch eine Reizwirkung auf das blutbildende Organ würde sich auch der Erfolg einer Behandlungsmethode der Bleichsucht erklären, über die mir zwar persönliche Erfahrungen mangeln, die aber nach den Mittheilungen der betreffenden Autoren eines Versuches werth sind, die Anwendung der Aderlässe bei Bleichsüchtigen. Zuerst von Dyes empfohlen, wurden sie später von Wilhelmi[2]), Scholz[3])

[1]) Krehl, a. a. O.

[2]) Wilhelmi. Bleichsucht und Aderlass. Güstrow 1890.

[3]) Scholz. Die Behandlung der Bleichsucht mit Schwitzbädern und Aderlässen. Leipzig 1890.

und Schubert[1]) mit Erfolg ausgeführt. Während die beiden ersten keine Erklärungen für die Wirksamkeit der Blutentziehungen versuchten, glaubte Scholz eine solche darin finden zu können, dass er die Bleichsucht als eine Plethora auffasste und durch eine Entlastung des Gefässsystems den krankhaften Zustand beseitigte. Durch Schwitzen und Laxantien suchten sie den Einfluss des Aderlasses noch zu verstärken. Die Unklarheit über die Wirkungsweise dieser Methode und die bei den Aerzten sowohl als auch vor Allem bei den Laien vorhandene natürliche Scheu, einer blutarmen Person noch mehr dieses köstlichen Stoffes zu entziehen, mag wohl hauptsächlich daran Schuld gewesen sein, dass sie bis jetzt keine verbreitetere Anwendung gefunden hat. Aus den oben geschilderten Versuchen aber geht hervor, dass der Blutverlust selbst ein mächtiger Ansporn für die Thätigkeit des Knochenmarkes ist und es erscheint das Princip dieser Behandlungsweise deshalb als ein vollkommen richtiges. Andererseits spricht aber der Erfolg dieser Behandlungsmethode für meine Ansicht von dem Wesen der Chlorose: das in seiner Leistungsfähigkeit erlahmte Knochenmark bedarf eines Reizes, eines Anspornes, um seine ihm innewohnende, aber darniederliegende Energie wieder zu erlangen und die Blutentziehung ist ein hervorragendes Reizmittel für die Thätigkeit des Markes.

Ist die mangelhafte Leistungsfähigkeit des blutbildenden Organs nicht nur eine vorübergehende, eine nur zur Zeit der gesteigerten Anforderungen während der Pubertätsentwicklung sich geltend machende, handelt es sich mit anderen Worten um schwerere Fälle von Bleichsucht, so tritt das Krankheitsbild schon im kindlichen Alter auf oder, was häufiger der Fall ist, kommt es immer und immer wieder zu Recidiven des einmal zur Pubertätszeit ausgebrochenen Leidens. In diesen Fällen, wo auch die Heredität eine Rolle spielt, lassen sich dann auch jene Virchow'schen Befunde erheben und treffen nicht selten die Worte Immermann's zu, dass „dem Habitus unverkennbar der Stempel der Dürftigkeit aufgeprägt“ ist. Mit der jeweiligen

[1]) Schubert. Die Behandlung der Bleichsucht mit Aderlässen und Schwitzbädern. Wiener medicin. Wochenschrift 1891.

Darreichung von Eisen schwinden die krankhaften Symptome mehr oder weniger, vor allem tritt eine Besserung des Blutbefundes ein, aber diese dauert nur einige Zeit, über kurz oder lang tritt selbst bei der gesündesten Lebensweise wieder eine Verschlimmerung ein, sobald die Wirkung des Stimulans, des Eisens vorbei ist. Warum Schwangerschaft, Wochenbett und Lactation gerade in diesen Fällen einen besonders ungünstigen Einfluss ausüben können, liegt auf der Hand, und auch die anderen, oft angeschuldigten ätiologischen Momente können als schwächende Faktoren sehr wohl von Bedeutung werden, ohne dies aber in allen Fällen sein zu müssen.

Als die schwersten Formen sind endlich diejenigen Fälle zu betrachten, in denen keine Behandlung zum Ziele führt und die ihr ganzes Leben hindurch unter wechselnder Besserung und Verschlimmerung mit dem Leiden zu kämpfen haben. Hier hat die Schwäche des blutbildenden Organes einen solchen Grad erreicht, dass sie keine noch so gesunde Lebensweise und keine Fe-Präparate zu heben vermag und auch die anderen Organe zeigen die Entwickelungs-Hemmung, die Virchow beschrieben hat. Hier kann zuweilen die Anwendung des Arsens noch eine vorübergehende Besserung erzielen, das in pharmako-dynamischer Hinsicht dem Eisen nahe steht.

So können wir den Einfluss des Eisens auf die Blutbildung mit dem kleiner Mengen Phosphors auf das Knochenwachstum[1]) vergleichen, und suchen wir nach einem Analogon für die Hypoplasie des Knochenmarkes, einem Zustande, der sich in einer spontan auftretenden, qualitativen und quantitativen Veränderung der specifischen Producte dieses Organes manifestirt, möchte ich die als Azoospermie bezeichnete krankhafte Thätigkeit der männlichen Geschlechtsdrüsen anführen, bei der alle oder nur ein Theil der producirten Samenfäden abgestorbene Individuen sind und auf deren Bedeutung für die Pathologie der Zeugung besonders von Kehrer[2]) aufmerksam gemacht wurde.

[1]) Wegner, dieses Archiv 1872. Bd. XV.

[2]) Kehrer: Beiträge zur klinischen und experimentellen Gynäkologie. IV. Bd. Giessen 1879.

## VI.

Fassen wir zum Schlusse nochmals die Ergebnisse unserer Untersuchungen in Kürze zusammen: Alles Eisen, einerlei in welcher Form es gereicht wird, sei es das reine Metall oder Ferratin, kommt im Duodenum zur Aufnahme, um dann in Transportzellen mit einem Eiweisskörper verbunden im Blute zu kreisen. In dieser Form hat es keine toxische Wirkung und kann in reichlicher Menge ausser in den bekannten Depots, Milz und Leber, hauptsächlich im Knochenmarke nachgewiesen werden. Hier sind diese eisenbeladenen Zellen in Folge des verlangsamten Blutstromes sowohl im Markparenchym als auch in den weiten netzförmigen Blutbahnen zwischen ihm in grosser Menge vorhanden. Nur dieses Organ zeigt nach Blutverlusten eine entsprechende regenerative Thätigkeit, die sich in einer mächtigen Hyperplasie seines Parenchyms ausspricht. Der Wiederersatz der rothen Blutkörperchen ist bei Thieren mit Eisenfütterung ein rascherer, auch der Gehalt des Knochenmarks in allen seinen Theilen an ihnen nach Fe-Gaben ein reichlicherer, während Milz- und Lymphdrüsen keinen Unterschied zeigen. Auch ohne Blutverluste lässt sich durch Eisendarreichung eine mässige Steigerung der Blutkörperchenzahl im circulirenden Blute hervorrufen, wobei das Knochenmark keine grössere Zellen-Neubildung, sondern meist einen reicheren Fettgehalt aufweist. Der Wieder-Ersatz des Hämoglobins bleibt hinter dem der Erythrocytenzahl etwas zurück, entspricht aber bei Thieren sowohl mit als auch ohne Eisengaben stets nur dem der Blutkörperchen, sodass eine Mehrproduction von Blutfarbstoff durch Verwendung des Metalles nicht statthaft. Hieraus ergiebt sich, dass dem Metalle als solchem eine die physiologische Thätigkeit des Knochenmarks stimulirende, die Heranreifung der in ihr producirten Jugendformen zu kernlosen, in die Circulation eintretenden Erythrocyten beschleunigende Wirkung zukommt.

Aus der Untersuchung mehrerer anderer Eisen- und Hämoglobin-Präparate ergiebt es sich, dass auch ihr Eisen in gleicher Weise an Zellen gebunden im Organismus nachweisbar ist, bei den eisenreicheren in grösseren, bei den Hämoglobin-Präparaten in geringerer Menge. Die ersteren sind deshalb meist überflüssig

die letzteren irrationell, da es bei der Eisenwirkung nur auf die Menge des resorbirten Metalles ankommt.

Aus dieser specifischen, die physiologische Thätigkeit des Knochenmarkes stimulirenden Wirkung des Eisens lässt sich ein Einblick in das Wesen der Chlorose gewinnen, bei der es fast einen unfehlbaren Erfolg aufzuweisen hat. Hiernach besteht diese Krankheit mit der grössten Wahrscheinlichkeit in einer nur zur Pubertätszeit auftretenden, vorübergehenden, verminderten Leistungsfähigkeit, oder einer angeborenen, sich das ganze Leben hindurch mehr oder weniger bemerkbar machenden Hypoplasie des blutbildenden Organes, des Knochenmarkes, die sich in schweren Fällen vereinigt mit der von Virchow beschriebenen Hypoplasie der blutführenden Theile, selbst des Geschlechtsapparates. Diese Schwäche des blutbildenden Organes äussert sich in der Production minderwerthiger, an Form und Hämoglobingehalt krankhaft veränderter Erythrocyten. Während alle anderen Theorien vom Wesen der Bleichsucht mit der specifischen Wirkung des Eisens unvereinbar sind, findet diese auch eine Unterstützung in den Erfolgen von Aderlässen bei Chlorose, die gleichfalls einen Reiz auf das blutbildende Knochenmark darstellen.

# XIV.

## Von den gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zu einander.

Von

Dr. A. Pappenheim, Königsberg i. Pr.

(Fortsetzung von Band 160, S. 19.)

(Hierzu 2 Text-Abbildungen.)

### III.

### Beziehungen der Lymphocyten zu den Granulocyten.

Selbstverständlich muss zugegeben werden, dass bei gewissen Degenerationen, zum Beispiel der Eiterung, die Granulocyten ihre Körnungen verlieren können; im Allgemeinen kann es wohl als sicher gelten, dass physiologisch einst, in embryonalen Epochen, die gekörnten Zellen aus ursprünglich körnchenfreien hervorgegangen sein müssen, wenn schon im späteren Leben die einmal differenzirten Zellen ihre erworbenen Art-Merkmale streng und constant zu bewahren scheinen. Für die höchst-differenzirte specifische Granulation ist eine solche Enstehung aus körnchenfreien Zellen ebenfalls möglich, und hier durchaus wahrscheinlich für die Pseudoeosinophilen, aber, wenigstens für neutrophile Zellen, noch nicht sicher festgestellt; für die eosinophilen Markzellen haben Hirschfeld und ich ihre Bildung aus grossen Lymphocyten nachgewiesen. Damit fällt H. F. Müllers Lehre, die neuerdings wieder Klein[1]) acceptirt, nach der die eosinophilen Leukocyten des Menschen aus neutrophilen entstehen. Wenn auch in einer Eosinophilen die jüngsten Körner indulinophil durch Wassergehalt[2]), oder infolge einer basophilen Quote amphophil (neutrophil, basophil) wären, so darf man doch nicht meinen, dass die echten indulinophilen Special-Zellen des Kaninchens und Meerschweinchens Vorstufen der echten eosinophilen Universal-

[1]) Klein, Centralblatt f. Innere Medicin 1899.

[2]) Ehrlich, farbenanalyt. Unters. S. 14, 91, Anämie I. S. 23.

Zellen sind. Die eosinophilen Leukocyten schliesslich entstehen durch fortgesetzte Mitosen aus den eosinophilen Markzellen, letztere aber aus Grossen Lymphocyten (Mononucleären Leukocyten, lymphoiden Markzellen).

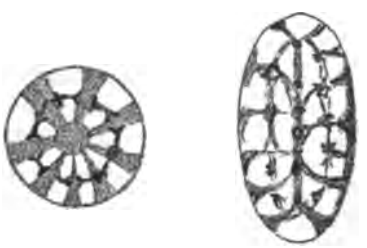
Es dürften daher die granulationslosen, basophilen Lymphocyten als niedrigst stehende Gruppe der farblosen Zellen aufzufassen sein. Sie sind die am wenigsten differencirten Elemente, welche einer Variabilität nach den verschiedensten Richtungen hin fähig sind. Scheinen sie doch nicht nur befähigt, eosinophile Substanz in ihrem Leibe aufzuspeichern, sondern auch durch Hb-Production eine Metaplasis zu Erythrocyten einzugehen, wie sie ja auch wohl diejenigen Elemente sind, aus dem sich die Riesenzellen bilden.

Für die Bildung eosinophiler Zellen aus Lymphocyten spricht nicht nur der Befund spärlicher Granula an circumscripten Stellen innerhalb des sonst noch „hyalinen" basophilen Zellleibes, sondern auch der Umstand, dass das intergranuläre Plasma der eosinophilen Markzellen besophil ist, und bei Methylgrün-Pyronin-Tinction die charakteristische Reaction der Lymphocyten giebt. Auch Riesenzellen geben die gleiche Farb-Reaction, wie Lymphocyten.

Für die extravasculäre Entstehung der Erythrocyten aus Lymphocyten [1]), also für eine histiogene Entstehung des Blutes spräche schliesslich nicht zum wenigsten die Thatsache, dass gerade auch die jüngsten von vornherein Hb-ärmsten Erythocyten oft die Eigenschaft der Polychromatophilie aufweisen, das heisst, neben saueren zugleich auch noch basische Kernfarben (ausser Methylgrün) aufnehmen. Dass ausserdem bei dieser Metamorphose der Lymphocyten auch noch eine Umlagerung des Chromatins im Zellkern, eine Chromatokinese, angenommen werden muss, und dass man nicht mit

[1]) Dass das mikroskopische Bild eines Blutpräparats dazu verleitet, auf Grund gewisser Aehnlichkeiten Beziehungen zwischen Lymphocyten und Erythrocyten anzunehmen, wird auch durch die bekannte, jetzt glücklicherweise wohl endgültig abgethane Lehre demonstrirt, nach welcher umgekehrt aus kleinen pyknotischen Normocytenkernen nach ihrer „Ausstossung" Mikrolymphocyten werden sollten. Jedenfalls ist es oft schwer zu entscheiden, ob kleine Lymphocyten oder junge Normocyten mit schmalem Zellleib vorliegen.

Tornier[1])einfach ein Eindringen von Hb in das Lymphocyten-Plasma von aussen her annehmen darf, ist selbstverständlich. Die Verschiedenartigkeit der Kernstructur in Lymphocyten und Erythrocyten ist bekannt, für ihre Metaphase habe ich neuerdings durch Uebergangsbilder an Knochenmarkzellen der Säugethiere Belege beizubringen versucht. Es scheint also, dass hier bei den Säugethieren mutatis mutandis ganz analoge Verhältnisse obwalten, wie bei den Amphibien, wo eine Entstehung rother Zellen aus farblosen (Spindelzellen) so ziemlich für ausgemacht gilt. Typisch für den Kern der Säugethier-Erythrocyten ist seine sternförmige, radiäre „Rad-Figur[2]),“ während die Lymphocyten ein unregelmässigeres, kleinmaschiges Kernnetz[3]) führen. Bei manchen Uebergangsformen ist es aus dem Verhalten des Cytoplasma schwer und fast unmöglich zu diagnosticiren, — zumal bei dem Mangel eines feinen Reagens auf Hb —, ob es sich um einen basophilen Lymphocyten oder um einen polychromatophilen, Hb-armen Erythrocyten handelt. Zeigt der Kern die Radform, so muss die Annahme eines Erythrocyten wohl als zulässig gelten.



Statt der centrirten, runden Radkerne bei Säugethieren weisen nun die länglichen Kerne der ovalen Amphibien-Blutzellen eine bilaterale,

[1]) Tornier: Inaugural-Dissertation, Breslau 1890.

[2]) Dicke, gerade Balken, die mit breiten Füsschen senkrecht an der Kernwand ansetzen, dazwischen helle oxyphile Sectoren. Principiell den gleichen Bau zeigen die Kerne der Megalocyten, nur dass ihre Fäden zarter, chromatinärmer erscheinen und dass mehrere Etagen parallel der Kernwand verlaufender querer Sehnenfädchen vorhanden sind. (Vgl. Jünger: Deutsches Arch. f. kl. Medic. LXVII, 1900, Tafel VII, Fig. 5). In Fällen von schwerer Anaemie erscheinen die Megalacyten-Kerne oft stark verwischt, was wohl Folge von Quellung und Karyolyse infolge des hydraemischen Serums sein dürfte. (Da auch in „freien“ Erythrocyten-Kernen oft oxyphile Kernlücken vorhanden sind, muss es sich um Oxychromatin des Kernes, nicht um durchschimmerndes Cytoplasma handeln.)

[3]) Enge oxyphile Karyolinin-Interstitien, die nicht so hell und scharf conturirt, wie bei den Erythrocyten, sondern mehr durch die Kernfarbe mit gefärbt, „getönt“ erscheinen.

entfernt feder- oder grätenförmige Anordnung der Chromatinfäden auf, indem die kürzeren Seiten-Collateralen zweiter Ordnung in der Mitte in einem virtuellen longitudinalen Axialfaden zusammenzustossen scheinen, ähnlich wie die Nervenfaser eines Blattes von Jelänger-Jelieber. Diejenigen der sogenannten „Spindelzellen" nun, welche die gleichen Kern-Verhältnisse[1]) aufweisen, dürften hier wohl als directe Vorstufen der Erythrocyten, beziehungsweise, im Winter wenigstens, als noch Hb-freie Uebergangsformen zu Erythrocyten angesehen werden, im Gegensatz zu anderen „Spindelzellen", welche unregelmässige, innere Kern-Formation darbieten, und mit Neumann als „fusiforme Knochenmarks-Lymphocyten" bezeichnet werden könnten[2]) Letztere sind Löwit's Leukoblasten, erstere aber Löwit's Erythroblasten. Nach unserer Anschauung sind dieses nicht zwei principiell differente und coordinirte Arten farbloser Mutterzellen, die verschiedene Entwickelungs-Tendenz zeigen, und ineinander nicht übergehen, sondern letztere sind ein Fortbildungs-Stadium der ersteren und einzigen Mutter-Zellen und vermitteln den Uebergang vom Leukoblasten zum Erythrocyten. Der Leukoblast geht in den Erythroblasten über.

Einen weiteren Grund, in dem Lymphocyten die Vorstufe der Erythrocyten zu sehen, bildet wohl die Thatsache, dass die erythropoetische Function auch der Lymphdrüsen in embryonalen Perioden nachgewiesen zu sein scheint. (Saxer, Grünberg.)

[1]) Vgl. Neumann: Dieses Archiv 1896, CXXXXIII, Seite 242, Drubin: Archir für Anatomie und Physiologie: physiologische Abtheilung, Supplementband IX, 1893, Acquisto: Molleschott's Untersuchungen, XV, 1894, Giglio-Tos: Academia reale die Torino, 1898. Siehe ferner auch Löwit: Wiener Sitzungsberichte, XCII, 1885, H. J. Müller, ibid. XCVIII, 1889, Luzet: Archivs de physiol. norm. et pathol. 1891. Deckhuyzen: Verhandlungen der anatomischen Gesellschaft, Wien 1892.

[2]) Ich habe jüngst Gelegenheit gehabt, Blut- und Knochenmark eines im hiesigen königsberger Thiergarten verstorbenen Kamels zu untersuchen. Im Blut, das nur biconvexe ovale Erythrocytoden führte, fiel der Mangel an Blutplättchen auf. Das Knochenmark führte typisch runde, kleine Lymphocyten neben farblosen Spindelzellen mit stäbchenförmigen Kernen. Die kernhaltigen Erythrocyten, sowohl die des megalocytischen wie normocytischen Typus waren indess durchweg rund mit runden Kernen.

Ein Ueberbleibsel dieser Fähigkeit könnte vielleicht in dem bekannten milzartigen Rothwerden der Lymphdrüsen-Schnittfläche an der Luft erblickt werden. Wenn Lymphocyten aber die Vorstufe der Erythrocyten sind, dann ist es verständlich und nothwendig, dass in der vornehmsten Bildungsstätte der Erythrocyten, im Knochenmark, ungekörnte Lymphocyten in genügender Menge gebildet werden. Eine Entstehung von Erythrocyten wenigstens aus gekörnten Zellen erscheint noch viel unwahrscheinlicher, und das überwiegende Fehlen, bezw. die grosse Seltenheit von Mitosen rother Blutkörperchen im rothen Knochenmark des Erwachsenen spricht sehr entschieden auch gegen die Bizzozerosche Lehre von der homöoplastischen Neubildung und Vermehrung rother Blutzellen nur „von sich aus" durch Theilung. Hinzufügen möchte ich nur, dass man auch bei Amphibien, ausser den kleinen trachychromatischen Spindeln, welche sich zu den gewöhnlichen Erythrocyten mit dunkel gefärbten Kernen umwandeln, stets grössere Spindeln mit amblychromatischen Kernen findet, welche im Frühling deutliche Uebergänge zu den von mir bei diesen Thieren beschriebenen grossen megalocytoiden Erythrocyten mit matt färbbaren Kernen aufweisen.

Bei den Urodelen überwiegt allerdings noch die homoplastische Vermehrung der Erythrocyten durch Mitosen. Sie findet statt in der Milz und im Blut.

Bei den Anuren überwiegt die heteroplastische Vermehrung aus fusiformen Lymphocyten. Sie findet statt im Knochenmark und im Blut.

Beim embryonalen Säuger besteht Anfangs homoplastische Vermehrung im Blut, später in Milz und Knochenmark, später, sowie beim erwachsenen Säuger, heteroplastische Vermehrung im Mark.

Bei den Amphibien, sowie in früheren embryonalen Epochen der Säuger, entstehen aus „grossen" Lymphocyten (Spindeln) Megalocyten, aus „kleinen" Lymphocyten (Spindeln) Normocyten. In späteren Epochen der Blutbildung beim Säuger entstehen die Megalocyten heteroplastisch aus Grossen Lymphocyten, die Normocyten homoplastisch durch fortgesetzte Theilung aus Megalocyten.

Eine andere Reihe von Forschern nimmt nun allerdings nicht eine extravasculäre lymphocytogene, sondern eine Entstehung der Erythrocyten aus Endothelien[1]) an. Eine Beziehung der Erythrocyten zu Endothelzellen erkennt auch van der Stricht an, wennschon er umgekehrt eine Umbildung von Erythrocyten zu Endothelien durch Mitose (also eine hämatogene Entstehung von Bindegewebszellen) annimmt, so dass gewissermaassen die jungen Endothelien als durch Anaplasie entdifferenzirte Erythrocyten angesehen werden müssen[2]). Dass zwischen Erythrocyten und Endothelien nähere Beziehungen angenommen werden, erscheint aus verschiedenen Gründen durchaus begreiflich und ist eigentlich auch kein essentieller Gegensatz zu unserer Annahme eine Erythro-Genese aus Lymphocyten. Da die allererste Anlage von Gefässen und Blut gleichzeitig in den sogenannten Blut-Inseln vor sich geht und daselbst anscheinend nur oder doch überwiegend rothe, im Gegensatz zu farblosen Blutkörperchen gefunden werden, so ist eine Entstehung von Erythrocyten aus Endothelien am naheliegendsten, falls man nicht annehmen will, dass Erythrocyten und Endothelien, ähnlich wie Glia- und Ganglien-Zellen, nur different entwickelte Formen einer ursprünglichen, vasoformativen Bildungszelle (Ranvier) sind. Es spräche unter Anderem die Entstehung und die erste Anlage der Milz (Kraatz) sowie der Befund von Brutstätten, bezw. ferner die heerdförmige Anordnung embryonaler Erythrocyten im Mesenterium[3]) ebenfalls dafür, dass mesodermatische Serosa-Zellen sich mittelst indifferenter „freigewordener“ von ihnen abstammender Mesenchym-Zellen zu differencirten Hb-Bildungszellen umzuformen im Stande sind. In Querschnitts-Präparaten embryonaler Blutgefässe scheint man dann speciell beim Vogel-Embryo einen continuirlichen Uebergang von peripherischen, Hb-freien, länglichen Gefäss-Endothelien zu Hb-führenden, länglichen Zellen mit blassen, grossen structurirten Kernen, und schliesslich zu den im Centrum des Gefässes liegenden reifen, Hb-reichen hyalinen rothen Vogelblut-Zellen mit

[1]) Bonnet: Entwicklungsgeschichte der Haussäugethiere. S. a. Schwink: Morph. Jahrb. 1891; Sniechowsky: Inaug. Dissert. Dorpat 1892.

[2]) Vgl. Misso: Transf. des glob. ronges en leucocytes. Arch. Ital. de biol, VIII, 1887.

[3]) Melisseno: Anat. Anz. 1899.

kleineren, dunkelen, zum Theil pyknotischen Kernen vorzufinden, nicht unähnlich dem Entwickelungsgange der Spermatiden aus Spermatogonien in den Samenkanälchen.

Auch im postembryonalen Leben war sowohl bei Vögeln, wie auch bei Reptilien und Amphibien, gemäss der überwiegend länglichen Gestalt der Erythrocyten die Annahme wenigstens einer theilweisen Ableitung dieser aus Endothelien sehr verlockend, und so haben auch viele Untersucher, wie z. B. Marquis, die „Spindeln" direct für Endothel-Zellen der venösen Knochenmarks-Capillaren erklärt. Aber auch bei den Säugern scheint die Annahme einer ursprünglichen Entstehung der Erythrocyten aus Endothelien[1]) nicht gar so absurd zu sein, da augenscheinlich zwischen Endothelien und Lymphocyten sehr viele gemeinsame Berührungspunkte bestehen dürften.

Was wenigstens die grossen Lymphocyten, speciell die „theilungsreifen Keimcentrums-Zellen" der Lymphknoten anbetrifft, so haben früher schon Ribbert und von Baumgarten auf die grosse Aehnlichkeit derselben mit Endothelien aufmerksam gemacht, und auch bei ihren Untersuchungen über die entzündlichen Wanderzellen haben Marchand's Schüler, Hammert, von Büngner und besonders Goecke ebenfalss wiederholentlich die ausserordentlich schwere Unterscheidbarkeit der grossen, blasskernigen, bläschenförmigen, histiogenen Wanderzellen von freien Abkömmlingen der Endothelien betont. Marchand selbst aber, der früher stets am strengsten unter postembryonalen Verhältnissen eine definitive Trennung zwischen hämatogenen und histiogenen Wanderzellen verfochten, und jede Confundirung beider, sowie einen etwaigen Uebergang von Exsudat- zu Bildungszellen als unmöglich in Abrede gestellt hat, erklärt neuerdings[2]), dass er Ranvier's adventitielle Klasmatocyten für identisch mit den primären Wanderzellen seines Schülers Saxer halte. Saxer lässt aus seinen histiogenen Wanderzellen, deren Aehnlichkeit mit grossen lymphoiden Markzellen er verschiedentlich betont, sowohl weisse, wie rothe Blutzellen hervor-

[1]) Gar viele Megalocyten im Blut von perniciöser Anämie, besonders von etwas ovalen, erwecken oft den Eindruck Hb-führender Endothelzellen.

[2]) Marchand: Marburger Sitzungsberichte. August 1897, No. 6. Ders. Verh. d. deutsch. Pathol. Ges. Sept. 1898, S. 63—81.

gehen. Marchand meint, dass aus den bindegewebigen, leukocytoiden Klasmatocyten die grosskernigen, bläschenförmigen, leukocytären Wanderzellen, die bei länger dauernder Entzündung auftreten, (wohl identisch oder wenigstens morphologisch homolog mit Ehrlich's Grossen, blasskernigen, uninucleären Leukocyten und „Uebergangszellen" des Blutes) gebildet werden, aus denen dann durch fortgesetzte Mitose kleine echte Blut-Lymphocyten hervorgehen können. In wie weit diese bindegewebigen Adventitia-Zellen Beziehungen haben zu Ranvier's tâches laiteuses, Ribberts perithelialen präforimrten[1]) Lymphocyten-Anhäufungen und auch speciell zu den Malpighi'schen Lymphknötchen der Milz-Arterien, ist bis in die letzten Einzelheiten noch nicht festgestellt. (Vergl. hierzu: Lubarsch, deutsche medicinische Wochenschrift 1898, Seite 540/541 sowie Borst, Ergebnisse der allgemeinen Pathologie (Lubarsch-Ostertag) IV. Jahrgang, 1899 (S. 492—511).

Nach den vorhandenen Beschreibungen und Abbildungen (z. B. Jolly, Arch. de med. enp., X, 1898, Tafel 11) scheint mir allerdings die äussere Aehnlichkeit der Clasmatocyten mit grossen Lymphocyten auf den ersten Anblick keine allzu grosse sein; auffällig ist aber jedenfalls, dass die grossen Lymphocyten ebenfalls die Eigenschaft der spontanen Plasmoschise[2]) (Clasmatose) im hohen Grade besitzen[3]).

[1]) Vielleicht bestätigt es sich, dass allen mononucleären Leukocyten, nicht nur den gekörnten, sowohl Contractilität wie Locomobilität zukommt. Wenn auch die lymphocytoiden Zellen chronischer productiver Entzündung als Erzeugniss der Granulation der fixen bindegewebigen Stromazellen trotz des Mangels der Mitosen bezw. der Ribbert'schen Lymphome aufgefasst werden, so lässt sich doch das Auftreten grosser mononucleärer leukocytärer Wanderzellen durch Emigration leicht erklären. Die Vermehrung der grossen Lymphocyten und Mononucleären im Malariablut dürfte doch auch nur als active chemotactische Lymphocyten erklärlich sein. Dem ist hinzuzufügen, dass man nicht nur im Tonsilleneiter bei Angira, sondern in jedem Eiter überhaupt stets eine ziemliche Menge nicht nur von kleinen, sondern auch von grossen Lymphocyten findet, wie man sich mit der Methylgrün-Pyoninfärbung überzeugen kann, und am besten alle Uebergänge zu grossen mononucleären körnchenfreien Leukocyten.

[2]) Vgl. Ehrlich, Anämie, Seite 46—48.

[3]) Vgl. über das Verhältnis der lymphoiden Parenchym-Zellen zu den bindegewebigen Reticulum- und Endothel-Zellen folgende Literatur:

Schliesslich kann als weiteres Moment für die Aehnlichkeit zwischen Endothelien und Lymphocyten, entdifferzenirten Bindegewebs- und Bildungszellen und indifferenten Mesenchym-Zellen, bezw. indirect für die Abstammung der Erythrocyten aus Lymphocyten oder Endothel-Abkömmlingen die Thatsache angeführt werden, dass auch eine Abstammung nicht nur von Langhans'schen, sondern auch von ächten Knochenmarks-Riesenzellen von verschiedenen

1. Ueber Entstehung der Lymphdrüsen: Sertoli: Wiener Sitzungsberichte, 1866; Gulland: journ. of. pathol., 1894; Saxer: anatomische Hefte, VI, 1896; Orth: Inaugural-Dissertation, Bonn, 1879; Chiewitz: Archiv für Anatomie und Physiologie, 1880; Cornil: Thèses de Bordeaux, 1890.

1a. Ueber Regeneration der Lymphdrüsen: Grünberg: Inaugural-Dissertation, Dorpat, 1891.

2. Ueber die Entstehung der Milz: Peremeschko: Wiener Sitzungsberichte, 1867; Kupffer: Münchener medic. Wochenschrift, XXXIV; Maurer: morphologishhe Jahrbücher, XVI, 1890; Laguesse: Thèses de Paris, 1890, journal d'anat. et phys., 1890, anatomischer Anzeiger, 1891; Kraatz: Inaugural-Dissertation, Marburg, 1897; Woit: anamische Hefte, 1897.

2a. Ueber Regeneration der Milz: Eliasberg: Inaugural-Dissertation, Dorpat, 1893; Laudenbach: Dieses Arch., CXXXXI, 1885, physiologisches Centralblatt, IY, 1895, Arch. de physiol. 1895, VIII, No. 3. Ceresole: Zieglers Beiträge XVII; Krebsbach: Inaugural-Dissertation, Bonn, 1889; Tizzoni, Griffini, Foà.

3. Ueber Anlage und Entstehung des Knochenmarkes fehlen neuere Untersuchungen; es wäre doch sehr wünschenswerth, sicher zu wissen, ob die „Markzellen" Derivate primärer Wanderzellen, Abkömmlinge der Bindegewebszellen der granulirenden osteogenen Cambiumschicht des Periosts bezw. Perichondriums, oder restirende freigewordene Knorpelzellen sind.

3a. Ueber Regeneration des Knochenmarkes: Freiberg: Inaugural-Dissertation, Dorpat, 1892; Haasler: Archiv für klinische Chirurgie, L, 1895; Ehrlich: Charit. annal. XIII; Geelmuyden: Dieses Archiv, CV, 1886; Bajardi: Moleschotts Untersuchungen, XIII, 1883.

4. Ueber Entzündungen von Lymphdrüsen: Ribbert: Zieglers Beiräge, VI; Baumgarten: Zeitschrift für klinische Medicin, IX; Norrenberg: Inaugural-Dissertation, Bonn, 1888.

4a. Ueber Entzündung in der Milz: fehlt.

4b. Ueber Entzündung im Knochenmark: Timofejewsky: Centralblatt für allgemeine Pathologie, 1895; Marwedel: Zieglers Beiträge XXII; Enderlen: Deutsche Zeitschr. f. Chirurg., I, II.

Autoren sowohl seitens der Lymphocyten (Pugliese) und lymphoiden Markzellen (Arnold), als auch seitens der Reticulum-Endothelien[1]) zugelassen wird.

Dass Arnold ebenfalls zwei Arten von Riesenzellen, solche mit sich dunkel färbenden und solche mit sich heller färbenden Kernen beschreibt, soll an dieser Stelle nur erwähnt werden.

Ueber den eventuellen genetischen Connex der granulationslosen basophilen Plasmazellen Unna's und der Mastzellen stehen völlig beweisende Untersuchungen noch aus, ebenso, wie über das Verhältniss dieser Zellen zu entzündlichen histiogenen Wanderzellen bisher nicht viel mehr als Vermuthungen geäussert sind. Es scheint, dass die Plasmazellen des Granulations-Gewebes sich höchstens in der Grösse und im Volumen ihres Plasma etwas von den Elementen der kleinzelligen Infiltration chronischer Entzündungen unterscheiden. Beide haben lymphocytären Charakter und die ersteren dürften nicht nur tinctoriell, sondern auch nach ihrem morphologischen Habitus Ehrlich's sogenannten Grossen mononucleären Leukocyten (also Abkömmlingen Grosser Lymphocyten) näherstehen, während letztere sich in jeder Hinsicht völlig wie kleine Lymphocyten verhalten. Marchand's grosskernige leukocytäre Wanderzellen entsprechen Ehrlich's blasskernigen „Uebergangszellen", sind also noch weitere Entwickelungs-Stadien der Makrolymphocyten und „Grossen mononucleären Leukocyten". Wir haben also folgende granulationslose Zellen zu unterscheiden:

| Abkömmlinge fixer Stroma- u. Reticulum-Zellen (Klasmatocyten) des Bindegewebes. | Primäre Wanderzellen | Plasmazellen | blasskernige leukocytoide Wanderzellen | kleinkernige Infiltrationszellen Granulationszellen |
|---|---|---|---|---|
| Parenchymzellen des adenoiden Gewebes | Grosse Lymphocyten | Grosse mononucleäre Leukocyten | Uebergangszellen | kleine Lymphocyten |

[1]) Vgl. Brosch: Dieses Archiv, CXXXXIV; siehe ferner auch Werner: Dieses Archiv, CVI; Stroebe: Zieglers Beiträge VII; Hess: Zieglers Beiträge VII (siehe ferner über Langhans'sche Zellen auch Manasse: Dieses Archiv, CXXXVI; Kostanitsch und Wulkow: arch. de med. et d'anat. pathol. 1892).

Da sich nach Marchand's Beurtheilung der Klasmatocyten und ihrer Derivate die Grenzen zwischen histiogenen und hämatogenen Amöbocyten, welche bei der Entzündung eine Rolle spielen, wieder verwischt zu haben scheinen, dürften nach der augenblicklichen Sachlage vielleicht folgende Möglichkeiten zulässig erscheinen:

a) Emigration multinucleärer gekörnter Leukocyten und zwar sowohl der Mastzellen und Eosinophilen, als der neutrophilen Specialzellen in das Gewebe.

b) Emigration uninucleärer Elemente, sowohl eosinophiler und neutrophiler Myelocyten, als grosser uninucleärer ungekörnter Leukocyten und Uebergangszellen, als auch grosser Lymphocyten und selbst kleiner Lymphocyten.

c) Production basophil- und eosinophil-gekörnter Zellen im Gewebe (bindegewebige Mast- und eosinophile Zellen), welche frei locomobil, amöboid und multinucleär werden können. Diese histiogenen Zellen würden dann auch durch Immigration in die Gefässe zu Blutzellen.

d) Production nicht granulirter, lymphocytoider Zellen im Gewebe (Plasmazellen, leukocytoide Wanderzellen, Granulationszellen).

e) Umwandlung hämatogener einkerniger (basophiler, eosinophiler, Mast-) Zellen in fixe, sessile entsprechende Gewebszellen. Epithelioide Zellen, Fibroblasten, Spindelzellen. [Eosinophile Leukocyten zu sessilen α-Stromazellen, Lymphocyten zu Plasmazellen und Endothelzellen.]

f) Unmöglich erschien vielleicht nur die Production von Special-Granulocyten im Gewebe, und die Umwandlung selbst einkerniger Specialkörnerzellen zu entsprechenden Gewebszellen. Sollten zwischen hämatogenen und histiogenen Leukocyten aber Unterschiede bestehen, so dürften sie am sichersten in der Structur der Kerne gesucht werden. Es wäre festzustellen, ob bei Eosinophilen und basophilgekörnten Bindegewebs- und Blutzellen dieselben Kern-Differenzen vorliegen, wie bei Plasmazellen und Lymphocyten. Dass die blosse Blasskernigkeit kein Unterschied der Histogenität ist, zeigen die mononucleären Leukocyten.

Was speciell die Mastzellen anbetrifft, so vindiciren die meisten Untersucher[1]), obwohl sie als Leukocyten im Blute kreisen, ihnen eine bindegewebige Abstammung, die ja wohl auch bei niederen Thieren (Knorpelfischen[2])) für eosinophile Zellen[3]) die alleinige sein dürfte. Nach meinen Erfahrungen kommen im Blute und in der Milz von Fröschen Zellen vor, die völlig den grosskernigen, schmalleibigen Habitus kleiner Lymphocyten haben, aber grobe, basophile, zum Theil metachromatische Granula in ihrem schmalen Plasmaleibe führen, also basophil-granulirte Pseudo-Lymphocyten, die man vielleicht für Jugendformen von Mastzellen ansehen kann. Auch sonst scheinen eosinophile und Mastzellen gemeinschaftliche Berührungspunkte zu haben (abgesehen von dem gleichen morphologischen Typus, der sie bald als runde, bald als platte und spindelige Elemente in die Erscheinung treten lässt, und auf Grund dessen ihnen Ehrlich auch zum Theil bindegewebige Abkunft zuerkennt [Ehrlich farben-analyt. Unters., Westphal, Schwarze]. So können sich nicht nur eosinophile, sondern auch Mastzellen (A. Neisser) im gonorrhoischen Secrete finden; nach Michaelis und Unger wandern sowohl Eosinophile, wie Mastzellen bei Lactostase in das Milchdrüsengewebe ein; bei verschiedenen Dermatosen und malignen Geschwülsten sind beide Zellarten ver-

[1]) Vgl. Westphal in Ehrlich's Farben-analytischen Untersuchungen, S. 30 u. 35, sowie Ehrlich ibidem, S. 4. — Siehe ferner über Plasmazellen auch Justi: Dies. Arch. CL., 1897; Marschalko: Archiv für Dermatologie und Syphilis, XXX, 1895; Hodara: anales de dermatol. VI, 10; Krompecher: Zieglers Beiträge, XXIV, 1898; Joannovics: Zeitschr. f. Heilk., XX, 1899; Herbert: Sitzungsbericht des ärztl. Vereins Hamburg 4. Juli 1899, cit. nach Münch. Med. Wochenschr. 1899, S. 1579.

[2]) Siawcillo: Annales de l'institut Pasteur IX. 5. 1896.

[3]) Ehrlich: Farben-analyt. Unters., S. 13, 17, 20, 35. Wir haben dagegen bei höheren Thieren eosinophile Zellen am zahlreichsten im Knochenmark (besonders bei Winterfröschen und nach Blut-Entziehungen), dann in der Milz (Vögel) und Lymphdrüsen (Lymphosarcom), relativ am spärlichsten im fixen Bindegewebe. Im Gegensatz dazu sind die Gewebe der Frühlingsfrösche sehr reich an Mastzellen, deren Haupt-Bildungsstätte sonst die Milz sein soll. Ehrlich farben-analyt. Unters., S. 12, 39 u. 35.

mehrt.[1]) Ueber die Beziehungen zwischen Lymphocyten und Eosinophilen haben wir, abgesehen davon, dass letztere aus den ersteren ihren Ursprung nehmen, früher schon das hierher Gehörige erwähnt. (Milz-Exstirpation, Lymphosarcom u. s. w.)[2])

Aus Voranstehendem hat sich ergeben, dass die Lymphocyten von allen Leukocyten-Classen als die am wenigsten differenzirten aufgefasst werden müssen; sie sind von gewissen frei gewordenen, wanderungsfähigen Abkömmlingen fixer, mesenchymatischer Stromazellen, von anaplastischen Granulations-Zellen und embryonalen Bildungszellen kaum zu unterscheiden; zweitens

[1]) Vgl. Ehrlich: Anämie, S. 111, 112.

[2]) Erwähnt muss werden, dass die von Marschalko a. a. O., Krompecher und Justi a. a. O. beschriebenen und abgebildeten bindegewebigen, Endothelzellen oft sehr ähnlichen, endothelioiden Plasmazellen Unnas Kerne führen, die nicht die unregelmässige Structur der Lymphocytenkerne aufweisen, sondern doch schon eine höhere Differenzirung, oder doch wenigstens die Tendenz zu einer solchen erkennen lassen; sie gleichen ganz auffallend den excentrisch gelagerten, kleineren, oft schon etwa pyknotischen regelmässig structurirten Radkernen der aus Lymphocyten doch erst herausgebildeten Erythrocyten. Die lymphoiden Plasmazellen verhalten sich morphologisch etwa wie Hb-freie ältere Erythrocyten, oder: ältere Erythrocyten gleichen völlig in ihrem Habitus (dem oben geschilderten der Grossen mononucleären Leukocyten) den Plasma-Zellen, nur dass sie Hb führen. Eine Entstehung von Erythrocyten im Bindegewebe aus histiogenen Plasmazellen kommt wohl nicht vor. Hb wird nur in den hämapoetischen Organen aus bestimmten Parenchymzellen gebildet. Im Bindegewebe wird nur eine Art von abortiven Hb in Form eosinophiler Granulationen (aus Plasma-Zellen?) producirt. (Wie die eosinophile Substanz dem Hb, so scheint die Mastzellen-Körnung dem Amyloid nahe zu stehen.] Die Kerne der Grossen Mononucleären sind ausserdem auch wohl chromatinarm, matt färbbar, amblychromatisch, während die der Plasmazellen, ähnlich dem der kleinen Lymphocyten dunkel und trachychromatisch erscheinen. Indessen stammen die von den genannten Autoren beschriebenen und gezeichneten Zellen aus Schnittpräparaten, während ich meine Lymphocyten und Erythrocyten hauptsächlich an Deckglas-Präparaten studirte, obwohl neuere Autoren, wie Masslow (Archiv f. mikr. Anat. X. I. 1891) und Maximow (Arch. f. Anat. und Physiol. Anat. Abth. 1898) im Stande waren, meine Kernräder auch in Schnitten nachzuweisen. Vergl. auch die Abbildungen zu den Schnittpräparaten in meiner Doctor-Arbeit. Berlin 1895.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY

besitzen sie eine ausserordentliche Wandelbarkeit nach verschiedenen Richtungen hin, wie denn ja auch die entdifferenzirten Bildungszellen der verschiedensten Arten von Bindegewebs-Zellen, ihrem gleichmässigen embryonalen und indifferenten Habitus nach, sich so gut wie völlig homolog verhalten, und sich trotzdem in verschiedener Richtung zu verschieden differencirten Zellen des Mesenchyms, wie Fibroblasten, Osteoblasten, (granulirende Periostzellen) u. s. w. umzubilden vermögen.

Wenngleich aber schon zu embryonalen Zeiten die Erythrocyten als Abkömmlinge histiogener Klasmatocyten und Wanderzellen anzusehen sind, so scheint im späteren Leben Hb doch nur von in ganz bestimmten prädestinirten und specificirten Organen angehäuften Lymphocyten, ja schliesslich nicht einmal mehr von denen der Milz- und Lymphdrüsen gebildet zu werden: dass aber gar beliebige Granulations-Zellen eines entzündeten oder regenerirenden Bindegewebes (Plasmom) sich zu Erythrocyten umbildeten, dürfte völlig ausgeschlossen sein.

Es ist also zwar nicht im Sinne Uskow's der Lymphocyt die Jugendform des Leukocyten, wohl aber sind die Lymphocyten in ihrer Art-Einheit die primitivsten von allen Parenchym-Zellen der lymphoiden Organe.

Nun haben wir nach unseren Ausführungen im Theile II Ursache, in den amblychromatischen Zellen, im Gegensatze zu den trachychromatischen, ihrerseits wieder die tieferstehenden zu sehen. Dem entsprechend wären also dann die Protolymphocyten nicht nur tiefer stehend, als die kleinen Metalymphocyten, sondern überhaupt die allerprimitivsten sämmtlicher Parenchym-Zellen der reticulären Gewebsformationen. Unter letzteren aber sprechen wir wiederum den karyosphärischen Individuen die Rolle der Urform sämmtlicher anderer lymphoiden oder adenoiden Zell-Elemente überhaupt zu. Aus ihnen entsteht der karyolobische, grosse Lymphocyt durch Aenderung der äusseren Kernform und Zunahme des Cytoplasma homoplastisch auf dem Wege der directen cytogenetischen Alterung, aus ihnen der kleine karyosphärische Lymphocyt in der oben beschriebenen Weise homoplastisch auf dem Wege der fortgesetzten Zellvermehrung und Zellverjüngung durch indirecte Theilung; aus ihnen ferner, durch Differenzirung des Plasma und innere Chro-

matokinese des Nuclein, hetoroplastisch der amblychromatische Erythrocyt oder die amblychromatische Eosinophile, welche beide wieder ihrerseits durch äussere Einbuchtung oder innere Chromatin-Verdichtung des Kernes altern oder sich auf dem Wege der fortschreitenden Karyokinese allmählich zu trachychromatischen Normocyten oder eosinophilen Leukocyten umbilden. Es verhalten sich Megalocyt und eosinophile Markzelle zum Normocyt und zum eosinophilen Leukocyten wie Grosser Lymphocyt zum kleinen Lymphocyt. Oder mit anderen Worten: es entspricht der amblychromatische Megalocyt und die amblychromatische Eosinophile dem amblychromatischen grossen Lymphocyten, der trachychromatische Normocyt und die trachychromatische Eosinophile dem trachychromatischen kleinen Lymphocyten; in engerem, directem genetischen Connex unter einander aber stehen, wenigstens beim Säuger, wohl nur die ersteren, amblychromatischen Zellformen.

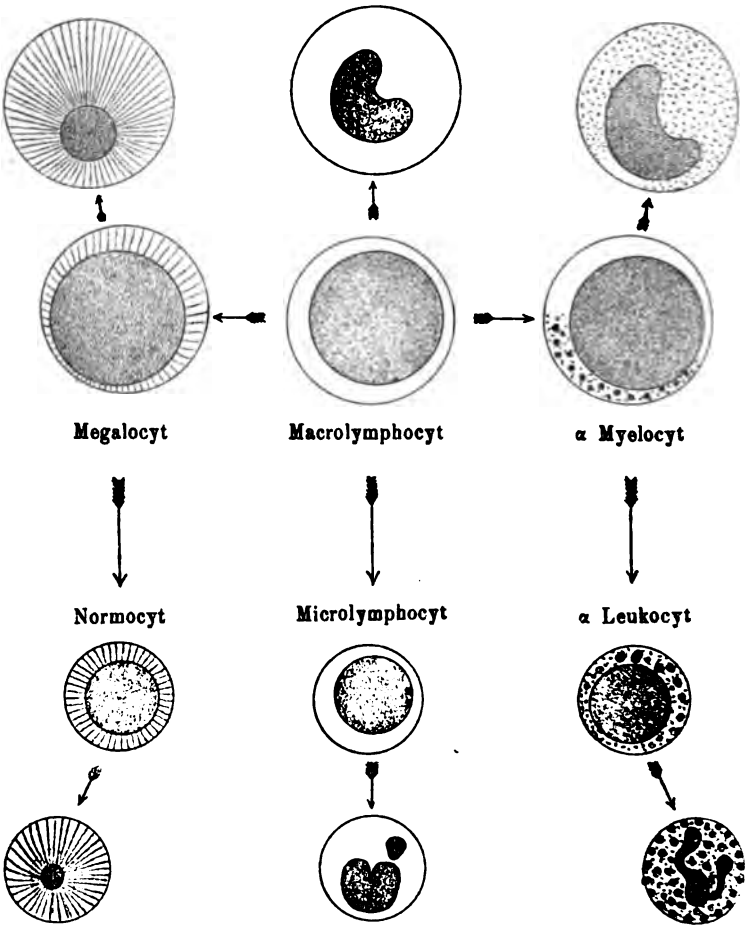
Jedenfalls aber sind es die basophilen, karyosphärischen, granulationslosen, schmalleibigen Makrolymphocyten (Lymphoiden Markzellen, theilungsreifen Keimcentrums-Zellen), welche, Myelocytoplasten und Megalocytoplasten in Personal-Union, als die eigentlichen „Hämatogonien" zu bezeichnen sind.

Beifolgendes Schema möge die Descendenz der Hämatogonien veranschaulichen.

---

Wir wollen jetzt noch kurz die Frage erörtern, wie wir es uns vorzustellen haben, dass aus einem karyosphärischen grossen Lymphocyten je nachdem, entweder ein karyolobischer grosser Lymphocyt oder ein Megalocyt, beziehungsweise eine eosinophile Markzelle wird.

Ueber die Umwandlung des grossen Lymphocyten zum kleinen Lymphocyten haben wir schon im Theile II. verhandelt. Schon bei jener Gelegenheit haben wir hervorgehoben, dass die Karyokinese selbst durch ihren Ablauf noch keine Tochterzellen von höherer Organisation, als die Mutterzelle war, hervorbringt. Durch Mitose eines Makrolymphocyten entstehen nicht direct zwei Mikrolymphocyten oder gar zwei Erythrocyten, sondern wieder zwei Makrolymphocyten, von denen jedoch dann der




eine oder beide sich im weiteren Zellleben höher differenziren kann. Also erst durch specifische Selbstbethätigung, das heisst, durch die Erwerbung von neuen Eigenschaften zu dem überkommenen Material, und durch höhere Ausbildung desselben, unter nothgedrungener Anpassung an etwaige veränderte Lebensbedingungen und höhere Anforderungen, vermag die Tochterzelle diese Metamorphose einzugehen. Ist bei stärkerem oder neuerem Reiz kein vererbtes Material mit entsprechender specifischer Energie da,

welches weiter ausgebildet werden kann, so kann die Tochterzelle sich nicht accomodativ transformiren und muss unter Umständen zu Grunde gehen. Jedenfalls wird durch den Act der Karyokinese keine höhere Differencirung, sondern im Gegentheil zuvörderst eine Art Entdifferencirung und ein Rückschlag in embryonale Verhältnisse zu Wege gebracht, da ja die entstandenen Tochterzellen höchst indifferenten Charakter tragen. Ist die Karyokinese also cytogenetisch im Zellleben des Individuum etwas Progressives, so ist sie, descriptiv histiologisch betrachtet, eigentlich etwas Regressives. Wenn demnach nun, um zu unserem Problem zurückzukehren, von zwei Tochterzellen eines grossen Lymphocyten die eine nur homoplastisch zum karyolobischen Lymphocyten altert, die andere dagegen eine Metaplasie zu einem rothen Megalocyten eingeht, so muss, vorausgesetzt, dass letztere unter dazu nöthigende adaequate, äussere Lebensbedingungen und integrirende formative Reize gelangt ist, ihr eine derartige constitutionelle Prädisposition zu Theil geworden sein, dass sie befähigt ist, sich diesen formativen Reizen zu accomodiren und entsprechend auf dieselben zu reagiren. Die höhere Entwickelung kann also auf dem Wege der Epigenese nur dann statthaben, wenn ein vererbtes Gut da ist, mit dem gewuchert werden kann. Somit ist auch die heteroplastische Differencirung einer Art in eine andere mit anderem Art-Character doch keine solche, bei der die von den Vorfahren her determinirten Grenzen überschritten werden, da ja der Keim zu dieser Variabilität potentiell doch auch schon in den Vorfahren vorhanden war, und nur wegen des Fehlens der dazu nöthigen Reize nicht zur Entfaltung gelangt ist.

Wir nehmen also an, dass die vererbten Idioplasten zweier Tochterzellen, welche bei beiden in gleicher Zahl vorhanden sind, bei beiden eine ungleiche, verschiedene Ausbildung erfahren, indem in der einen Tochterzelle besonders die einen auf Kosten anderer, in der anderen die anderen vorwiegend oder allein ausgebildet werden, während die nicht ausgebildeten durch Inactivitäts-Atrophie verkümmern.

Somit bleiben wir durchaus auf dem Boden der äqualen Theilung und brauchen, bei Anerkennung der vitalen Fähigkeiten der Zellen zur selbstständigen Entwickelung, nicht anzu-

nehmen, dass bei der Theilung von den selbstverständlich ebenfalls halbirten Idioplasten der Mutterzellen die eine Tochterzelle nur den einen ganzen, jetzt zweigetheilten, die andere nur den anderen specifischen Idioplasten erhält.

Bei den bis jetzt bekannten Metaplasien handelt es sich zumeist nur um höhere Differencirungen; Beispiele für mitotische Metamorphose einer Zellart in eine minder hoch stehende, soweit letztere nicht nur ein indifferentes Uebergangs-Stadium, sondern eine dauernd weiter bestehende Art bilden sollen, dürften unter physiologischen Verhältnissen kaum bekannt[1]) sein, und deshalb dürfte auch die von van der Stricht angenommene Deutung seiner Bilder als Entstehung Hb-freier Endothelien aus Erythrocyten durch Theilung der letzteren abzulehnen sein, als ein solcher Rückschlag unter Aufgabe des sicher doch einmal erworbenen Vermögens der Hb-Bildung.

# XV.

## Zur histologischen Differential-Diagnose der säurefesten Bakterien aus der Tuberculose-Gruppe.

(Aus der Untersuchungs-Station f. d. II. bayr. Armee-Corps am Garnison-Lazareth Würzburg.)

Von

Dr. Georg Mayer, Assistenzarzt.

(Hierzu Tafel V.)

Die im Laufe der letzten 4 Jahre geschilderten, durch Säure- und Alkohol-feste, den Tuberkelbacillen ähnliche Bakterien im thierischen Organismus gesetzten Veränderungen sind von verschiedenen Autoren in nicht übereinstimmender Weise

[1]) Abzusehen ist natürlich von den Substitutionen der Gewebe durch minderwerthige (Markgewebe in lymphoadenoides) und den Degenerationen der Zellen.

geschildert, ebenso finden sich Differenzen in den Angaben sowohl über das Aussehen, wie auch die eventuelle Identität der Reinculturen. Es schien deshalb Herrn Stabsarzt Privatdocenten Dr. Dieudonné nicht unangezeigt, Untersuchungen mit hierher gehörigen Bakterien, namentlich im Vergleich mit Tuberculose anstellen zu lassen, und wurden deshalb seit Mai 1898 fortlaufende culturelle und pathologisch-histologische Versuchsreihen angelegt.

### 1. Bakteriologischer Befund.

Aus unseren vergleichenden culturellen Versuchen war ersichtlich, dass Aehnlichkeiten einerseits zwischen Mist B und Timothee B bestehen: trockene Belage, bald erfolgende gelbe Farbstoffbildung, Trübung der geruchlos bleibenden Bouillon, kein oder nur sehr zartes Häutchen, gelber Belag auf Kartoffel; leichte Abstreifbarkeit der schmierigen Culturen auf Agar; ganz anders dagegen Petri B: stark gerunzelter, sich spät färbender Belag, dickgefaltete weisse Haut auf der intensiv riechenden Bouillon, grauer Kartoffelbelag, eigenthümliche Trockenheit der Agarcultur. Eine Zwischenstellung haben Rubner B: Timothee ähnlich gefärbter Belag, dabei aber feuchte Beschaffenheit wie Petri, zartes Bouillonhäutchen, Bouillon aber nicht getrübt, auf Kartoffel Anfangs grauer, später gelber Belag. Es gehen schon aus diesen Culturmerkmalen markante Unterschiede hervor: die Mist-Timotheegruppe kann nicht mit der Petri-Rubner-Gruppe ohne Weiteres identificirt werden: es kommen hinzu noch allerdings weniger erhebliche Unterschiede bei der Färbung: Timothee und Mist B halten den Farbstoff gegen Säuren lange, Petri und Rubner kurz, letztere beide nehmen die Gram'sche Färbung rasch und intensiv an, erstere beide langsamer, wobei in ihnen zahlreiche Lücken ungefärbt bleiben. Die Verzweigungen im Ausstrichpräparat sind bei Petri und Rubner besser ausgeprägt, senkrecht abgehend und erheblich reichlicher, wie bei Mist-Timothee, wo sie mehr winkelig abgehen.

Die von uns gefundenen Culturmerkmale der Timothee-Mist-Gruppe gegenüber den Petri-Rabinowitsch-Stäbchen stimmen demnach im Allgemeinen mit Moellers Angaben überein, namentlich in Betreff der Nichtidentität mit Petri-Rabi-

nowitsch; wir fanden bei Timothee die auch von Lubarsch als characteristisch erwähnte diffuse Trübung der Bouillon: ferner können wir die von Korn wiederholte Angabe von Petri und Rabinowitsch, über das Nichtvorkommen von Verzweigungen, nicht bestätigen, es fanden sich gerade bei diesen (siehe auch histologischen Theil) sehr ausgeprägte und eclatante Verzweigungen, was übereinstimmt mit Lubarsch's und Pettersons Angaben. Die von Moeller, Lubarsch, Pettersson erwähnten kolbenförmigen Anschwellungen waren wir schon im Ausstrichpräparat im Stande, bei allen oben angeführten Arten nachzuweisen; des Weiteren sind nach unseren culturellen Untersuchungen, im Gegensatz zu Pettersson, Timothee und Mistbacillen zwei sicher verschiedene, wenn auch ähnliche Arten, die Petri- und Rabinowitsch-Bacillen identisch. Moellers Grapilz zeigte nicht die gleichen culturellen Merkmale wie Petri-Rabinowitsch; ganz speciell sei aber erwähnt, dass in älteren Agarculturen alle Unterschiede verschwunden sind; es kommt den hierher gehörigen Bakterien eine in ziemlich breiten Grenzen sich bewegende Pleomorphität zu, sowohl im Aussehen der Cultur, wie der einzelnen Bakterien, mit grosser Abhängigkeit von den mehr oder weniger günstigen Ernährungsbedingungen auf dem jeweiligen Substrat. Die Aehnlichkeit der Culturen mit Koch'scher Tuberculose erschien nur bei Petri-Rabinowitsch auf Bouillon, bei den übrigen Bakterien, sowie bei Petri-Rabinowitsch auf anderen Nährböden wurde dies nicht beobachtet; es kam zwar zu Faltungen und Runzelungen, jedoch nie zu den eigenthümlichen, corallenartigen Wucherungen alter Tuberculose-Culturen; viel eher erinnerte das Aussehen noch an alte Culturen der Geflügel-Tuberculose, während wiederum mit Fisch-Tuberculose keine Aehnlichkeit bestand.

Betreff der Wachsthumsschnelligkeit in Vergleich zu Koch'scher Tuberculose ist zu bemerken, dass von den uns zur Verfügung gestandenen Culturen, Petri-Rabinowitsch und Rubner nach 3—4 Tagen, Timothee- und Mist-Bacillen nach 7—8 Tagen, Hühner-Tuberculose ebenfalls nach 7—8 Tagen, Fisch-Tuberculose bei 22° C. nach 3 Tagen, Koch'sche Tuberculose auf Glycerin-Agar in 3—4 Wochen gutes Wachsthum erreichte.

2. Pathologisch-anatomischer Befund:

Zur Impfung wurde, wo nicht anders angegeben, eine ganze Agarcultur der jeweiligen Bakterienart im Achatmörser mit 1 ccm Bouillon leicht verrieben und theils allein, theils mit 4ccm im Autoclaven sterilisirter, bei 37° C. verflüssigter Süssrahm-Butter den Thieren unterhalb des Nabels in die Bauchhöhle gespritzt unter den üblichen aseptischen Vorsichtsmassregeln. Die Flüssigkeit wurde nach der Injection durch sanftes Reiben vertheilt.

Aus unseren Protokollen geht im Gegensatz zu Moeller und Rabinowitsch, in Uebereinstimmung mit Petri und Grassberger hervor, dass in keinem Falle eine nennenswerthe oder spezifische Affection des Peritoneums oder überhaupt eine schwerere Erkrankung beobachtet wurde, wenn nur die Reinculturen der der Koch'schen Tuberculose ähnlichen Bakterien verimpft waren, während die subcutane und intraperitoneale Reincultur- sowie die Schwarten-Verimpfung bei echter Tuberculose jedesmal in 3—4 Wochen unter Generalisirung des Krankheitsbildes zum Tode führte. In Uebereinstimmung ferner mit den Untersuchungen Grassbergers und im Gegensatz zu Hormann und Morgenroth hatten wir bei Einspritzung von Butter allein, sowie von dem nicht pathogenen Subtilis und Butter vollständig negative Resultate. Verimpfte man aber die tuberculoseähnlichen, sowie die Tuberkel-Bacillen zusammen mit Butter, so zeigte sich in jedem Falle, gleichgültig ob die Section nach 3 Tagen an den mit Chloroform getödteten, oder nach Wochen an den spontan verendeten Thieren gemacht wurde, das von Petri geschilderte typische Bild der Einmauerung der Unterleibsdrüsen in schwartige Massen, der Verklebung der Därme, der Bedeckung des Peritoneum parietale mit denselben; Milz und Leber waren in allen diesbezüglichen Sectionen klein, die Lungen fanden wir makroscopisch niemals tuberculoseähnlich erkrankt, einige Male fand sich hämorrhagisches Exsudat in der Bauchhöhle, ein einziges Mal bei Rubner B ein bakterienfreies, seröses Pleuraexsudat. Wir konnten demnach die von anderen Autoren (l. c.) geschilderten Metastasen nicht beobachten, ebensowenig aber auch ein Sectionsbild, welches mit der Koch'schen Bauchhöhlen-Tuberculose hätte verglichen werden können; es

fanden sich keine typischen grauen oder käsigen miliaren Knötchen, niemals war ein makroscopisches Uebergreifen des Processes in das Parenchym der Unterleibsdrüsen zu sehen, dieselben waren makroscopisch im richtigen Sinne eingekapselt. Die schwartigen Massen waren stets weit aus am stärksen entwickelt zwischen Zwerchfell und den nächstgelegenen Unterleibsorganen, am geringsten in der Beckengegend.

Aus den Sectionsbefunden folgt demnach in Uebereinstimmung mit Petri, Hormann, Morgenroth und Grassberger, dass die tuberculose-ähnlichen Bakterien allein für sich der Bauchhöhle von Kaninchen und Meerschweinchen nicht pathogen sind; die Veränderungen entsprechen den von Marchand und Roloff beschriebenen bei Berührung der Serosa durch Fremdkörper. Die gleichzeitige Anwesenheit von Butter dagegen ermöglicht ihnen Wachsthumsbedingungen, die sie in den Stand setzen, eine bei Meerschweinchen tödtlich verlaufende Peritonitis herbeizuführen. Das gleiche Krankheitsbild aber wird, wie schon Petri beschrieb, durch die Koch'sche Tuberculose und, wie unsere Versuche ergaben, durch die Geflügel- und Fisch-Tuberculose bei gleichzeitiger Anwesenheit von Butter herbeigeführt: andere Bakterien und Butter allein sind hierzu nach Grassberger's und unseren Versuchen nicht im Stande.

Wie die Säure- und Alkoholfestigkeit das morphologisch gleichartige, so ist die schwartige Peritonitis bei Butteranwesenheit das pathologisch-anatomisch gleichartige dieser ganzen Bakteriengruppe.

### Histologische Untersuchung.

Dieselbe wurde, nachdem bei den ersten Thieren die Organe in einzelnen Stücken untersucht worden, beim grössten Theil in der Weise ausgeführt, dass die ganze Bauchhöhle nach Ligatur der Gefässe herauspräparirt, dann durch einen Einschnitt mit der fixirenden Flüssigkeit erfüllt und das Ganze nochmals in die gleiche Flüssigkeit eingelegt wurde. Zur Fixirung kam Alcohol, Zenker'sche, Hermann'sche Lösung und Formalin in Anwendung; zur Färbung Combinirungen der Verfahren nach Ziehl, Weigert, van Gieson und Flemming. Die fixirten Bauchhöhlen wurden in toto in verschiedenen Richtungen in

Serienschnitte zerlegt (Paraffinschnitte von 5—7 μ Dicke, mit Wasser aufgeklebt).

### I. Petri-Rabinowitsch-Bacillen.

Nach 3 und 4 Tagen bestehen die Schwarten auf den Därmen, der Vorderfläche von Magen und Leber aus einem feinfaserigen, durch van Gieson röthlich, durch Weigert leicht bläulich gefärbten, netzförmigen Gewebe, in dessen Maschen massenhafte Zellen mit rundem Leib und blassen Kernen liegen, während dazwischen einzelne mit blassgefärbtem länglichen Leib und intensiv gefärbten Kernen hervortreten. Dieses Gewebe steht in inniger Verbindung mit dem Peritoneum, indem an der Berührungsfläche beider die Züge strahlenförmig vom Peritoneum abgehen. An diesen Stellen befinden sich ausser den oben genannten Zellen zahlreiche mit länglichem Kern, langgestrecktem Leib, mit feinen Fasern als Ausläufer; diese Zellen finden sich entfernter vom Peritoneum nur vereinzelt, in ihrer Nähe ist das Netzwerk dichter. Das beschriebene Gewebe umschliesst verschiedenartige Gebilde: gewöhnlich runde und längliche Hohlräume, welche entweder ganz von einem schwarzen Fetttropfen erfüllt sind oder massenhaft schwarze nadelförmige Crystalle enthalten, zum Theil leer von Fettresten sind. In allen diesen Hohlräumen, die theilweise aus mehreren Tropfen zusammengeflossen erscheinen, liegen säurefeste Bacillen in vollständiger Unordnung; nur in einigen, und zwar ganz kleinen, sind sie zu einer Art Ring verfilzt; ausserdem liegen diese Bacillen auch in dem obengenannten Maschenwerk frei in verfilzten Haufen, wobei um die grösseren Haufen das Gewebe hell, die Kerne grösstentheils nicht gefärbt, daneben amorphe Krümel erscheinen. Um einige von den kleinen Hohlräumen macht sich eine Anhäufung von runden Zellen mit mehreren intensiv gefärbten Kernen geltend; an anderen Stellen sieht man in ähnlichen Anhäufungen längliche, theilweise deutlich spitzige Zellen, in deren grossen Leib ein bis mehrere blasse Kerne liegen; ausserdem, entfernt von den Kernen, runde lichtbrechende Stellen, dazwischen schwärzliche Krümelchen, in den meisten um die Kerne mehr oder minder verformte Bacillen. — Vereinzelt kommen in den Gewebsmaschen eigenthümliche Zellenanhäufungen

vor, bestehend aus ziemlich gleichmässig und lebhaft gefärbten, länglichen geschwänzten Zellenmassen, in denen nur vereinzelt ein schwachgefärbter Kern sichtbar ist. In der Mitte derselben ist eine lichtere Stelle mit dicken Bacillenhäufchen. — Im ganzen Bereich der zellreicheren Gewebstheile sieht man ausserdem kleine und grosse, ein- und mehrkernige Zellen, erfüllt entweder von kleinsten Fetttröpfchen oder von schlechtgefärbten Bacillen oder auch von beiden. Die Bacillen sind nur in den ringförmigen Geflechten vollständig gefärbt, überall sonst zeigen sie viele Lücken.

An den Darmparthien in der Beckengegend werden die oben beschriebenen Membranen immer dünner, die Hohlräume enthalten das Fett nur in Crystallnadeln; in einer grossen Zahl derselben liegen keine Bakterien. Das Gewebe ist dicht durchsetzt von fett- und bacillenhaltigen, runden, vielkernigen Zellen.

In dem hinteren Theil der Bauchhöhle: zwischen Nieren, Milz, Pancreas und der unteren Fläche von Magen und Leber sind die Auflagerungen auf das Peritoneum schon viel bedeutender entwickelt, die verschiedenen hier gelegenen recessus peritoneales sind vollständig ausgefüllt. Von Fettkugeln ist an diesen Stellen fast nichts mehr zu sehen, ebenso spärlich sind die Fettcrystalle. die Schwarten sind von reichlichen Fibrinfasern durchzogen. gegen welche die Bindegewebsfasern zum Theil noch sehr zurücktreten. In den Fibrinzügen liegen lange Zellen mit grossem, starkgefärbten Kern, an zahlreichen Kernen ächte Theilungsfiguren. Die Leukocyten treten an Zahl im Allgemeinen zurück: massenhaft und zwar mehr der Mitte der Schwarten eingelagert. finden sich grosse Bacillenhaufen mit intensiv gefärbten Individuen. Die Häufchen, am Eingang der recessus noch ringartig gestellt, werden weiterhin zu dicken centralen Batzen mit radiär ausstrahlenden Zügen und Y-förmigen Verzweigungen. Theilweise liegen um diese Bacillenhaufen Zellen mit länglichem Leib und blassem Kern, mehr im Inneren der Schwarten häufen sich um die länglichen Zellen kleine, runde mit mehreren Kernen, welche theilweise zusammengesintert sind, namentlich gegen die Mitte der Zellanhäufungen. Um viele von den Bacillenhaufen liegt eine gleichmässig roth gefärbte Zone, in der sich vereinzelte Zellreste erkennen lassen. Ganz im Innern der recessus liegen

theils Bakterienkränze mit centralen Massen schlecht gefärbter, auch klumpig zusammengeballter Bacillen, ferner von runden und länglichen, schlechter gefärbten Zellen oder auch mit einem centralen feinen Netzwerk, durch welches Fibrinzüge gehen und das krümlige, blass gefärbte, bei Osmiumbehandlung grauschwärzliche Massen enthält; aussen um diese Bacillenkränze folgt die oben erwähnte rothe Zone und auf diese eine solche mit kleinen runden und grösseren ovoiden Zellen; endlich erscheinen noch knötchenartige Zellmassen, bestehend wiederum hauptsächlich aus runden Zellen und daneben aus grösseren Ovoidzellen mit spärlichen Bacillenhäufchen; einige der Knötchen haben im Centrum amorphe, krümelige, ungefärbte Massen. — Die bis jetzt beschriebenen Schwarten sind gefässleer, nur in dem recessus zwischen Pankreas und Milz fand sich beginnende Gefässbildung. Die grosse Tasche des Peritoneums zwischen Leber, Milz und Magen einerseits und Zwerchfell anderseits erweist sich erfüllt von Schwarten, deren Zellenanordnung im Ganzen mit der letztgeschilderten um die Nieren übereinstimmt; ferner sind hier die Bacillenanhäufungen in ungeheuren Mengen vorhanden, und zeigen verschiedene höchst characteristische Anordnungen. (Eine Beziehung zu Fetttröpfchen lässt sich nicht mehr wahrnehmen.) Es finden sich zunächst kleine Colonien mit sternförmig und gradlinig von einem kleinen Häufchen in der Mitte ausstrahlenden Bacillenzügen; weiter grössere Sterne mit einem centralen, wirbelartigen Bacillengeflecht, von welchem spiralig, meist in der gleichen Richtung gewundene, sich vielfach durchflechtende Bacillenfäden ausgehen, welche am Ende gegen das Gewebe verdichtet sind. Es kommen Häufchen, in denen auf einen ersten Verdichtungsring eine weitere Zone von spiraligen Fäden folgt, die wiederum am Rande ringartig verdichtet ist, wobei aber dieser Ring den ersten an Breite um das drei- und vierfache übertrifft. Während in den bis jetzt geschilderten Häufchen keine zelligen Elemente zu sehen sind, kommen solche in der letzt geschilderten Art vor, bei welcher sich zwischen die Bacillenmassen Züge von Rundzellen eindrängen und innerhalb der ersten ringartigen Verdichtung amorphe ungefärbte Krümel und mehr oder weniger gut erhaltene, schlecht gefärbte oder zusammengeklumpte Bacillen enthaltende Zellen,

ausserdem scheinbar freie Zellkerne und kernlose, blasse Zellkörper erscheinen. Alle geschilderten Bakterienhäufchen, die theilweise von einem mehr weniger breiten Lymphocytenring umgeben sind, haben verschiedene Besonderheiten der einzelnen Stäbchen: in den sternförmigen und spiraligen Anordnungen treten die ausgedehntesten und ausgesprochensten Verzweigungen auf, man erkennt deutlich ein vom Centrum nach der Peripherie zunehmendes Auseinanderstrahlen, es lassen sich Bacillenzüge verfolgen, in denen die Stäbchen dicht an den kürzeren Enden aneinander gelagert sind, wobei von der Berührungsstelle beider senkrecht Stäbchenzüge abgehen, welche sich mit den Zügen anderer verzweigter Fäden verfilzen. Die einzelnen Bacillen werden (bei Weigert Saffranin) eigenthümlich gefärbt: es tritt eine dunklere, bläuliche Hülle gegen eine mehr röthliche Hauptmasse hervor, wobei in letzterer und zwar in der Nähe der Hülle, zwei bis drei, wiederum mehr violette, längliche, scharf abgegrenzte Farbstoffanhäufungen erscheinen. Am Zusammenstoss zweier Bakterien und namentlich an der Abgangsstelle von Verzweigungen sind die Stäbchen etwas breiter, die Stäbchengrenzen treten ganz undeutlich oder gar nicht hervor. Im Gegensatz zu diesen in den helleren Theilen der Bakterienhäufchen erscheinenden Verzweigungen finden sich in den Verdichtungsringen und zwar am ausgeprägtesten in dem äussersten, das Gewebe direct berührenden, die von Lubarsch geschilderten, keulenförmigen Stäbchenformen, welche an den centralwärts gerichteten, spitzen Enden stärker, an dem keulenförmigen peripherischen schwächer gefärbt sind.

Das grosse Netz sowie das Mesenterium zeigen ebenfalls Besonderheiten; es finden sich in ihnen grosse, formlose Anhäufungen von kleinen, runden, theilweise bacillenhaltigen stark gefärbten Zellen; den Rand dieser Anhäufungen bilden enorme Massen von Bacillenhäufchen mit peripheriewärts ausstrahlenden Zügen; an der Stelle der Berührung dieser Züge mit dem übrigen Gewebe ist, wie überall, eine kleine Zone roth gefärbter (van Gieson) amorpher Massen.

Das Zwerchfell ist in seinem Centrum tendineum und den angrenzenden Theilen von zahlreichen, vielkernigen Lymphocyten durchsetzt, ausserdem drängen sich zwischen die Bündel der

bindegewebigen und elastischen Fasern, sowie zwischen die Muskelfibrillen Züge von hintereinander stehenden Fetttropfen; an anderen Stellen liegen einzelne Fetttropfen, umgeben von einer einfachen Lage von Lymphocyten, weiter sieht man sehr grosse runde Zellen mit mehreren wandständigen Kernen, erfüllt mit kleinsten Fetttröpfchen, ferner die gleichen Zellen, erfüllt von mit Saffranin gefärbten Kügelchen und nach Weigert gefärbten Klümpchen. Die Lymphgefässe enthalten neben den Lymphocyten reichlich freie kleine Fetttröpfchen, namentlich der Ductus thoracicus. Diese Fettmassen und -Zellen nehmen gegen den Ansatz des Zwerchfells am Thorax continuirlich ab und sind an dem den Nieren zunächst gelegenen Brust- und Rückenmuskeln, ebenso an den breiten Bauchmuskeln nicht vorhanden, hier ist lediglich das interstitielle Fettgewebe geschwärzt.

Von den anderen Organen der Bauchhöhle zeigte die Leber eine breite Kapsel mit zahlreichen Kerntheilungen, die Zellen der am Rande gelegenen Läppchen, sind stark dissociirt, enthalten Fetttröpfchen; grosse Fetttropfen liegen ausserdem zahlreich durch die ganze Leber, namentlich um die Centralvenen; um die Gefässe erscheinen Anhäufungen kleiner, runder Zellen, ausserdem fanden sich einmal aber durch die ganze Leber verstreut, kleinste Häufchen von Bazillen, grösstentheils nächst der interlobulären Gefässe, kleineren Theils vereinzelt in den Leber-Läppchen, wobei die nächstgelegenen Zellen chromatolytische und karyorrektische Bilder zeigen.

Die Milz ist klein, ihre venösen Räume sind prall gefüllt, die Malpighi'schen Körperchen zellarm. Durch die ganze Milz liegen massenhafte Fetttröpfchen, theils frei, theils in Zellen. —

Das Pankreas zeigt eine hochgradige albuminöse Degeneration der Drüsenzellen von Mittel- und Schwanzstück, wobei aber ausserdem manche Läppchen ganz aus grossen Fetttropfen zusammengesetzt sind, so dass förmliche Fetttropfen-Heerde entstehen. In dem interacinösen Gewebe sitzen Bacillenhaufen von einigen Lymphocyten umgeben. — Die Nieren sind im Ganzen, abgesehen von einer starken Blutfüllung, wenig verändert, man sieht aber in einzelnen Harncanälchen förmliche Cylinder feinster Fetttröpfchen; auch die Nebennieren haben

normales Parenchym; die Lymphdrüsen sind theilweise auch überladen mit Fetttröpfchen-haltigen Leukocyten, theilweise auch Bacillen-haltigen. Die Drüsen-Substanz ist aber unverändert. — Die Muskelwand, sowie das Epithel von Magen und Darm sind ebenfalls normal, das Peritoneum dagegen überall verdickt mit zahlreichen Kern- und Zell-Theilungen.

Nach acht Tagen fanden sich alle oben geschilderten Bacterien-Anhäufungen nur noch spärlich, hatten grösstentheils ihr typisches Aussehen verloren, waren sämtlich von Rundzellen eingeschlossen, das Schwarten-Gewebe selbst ist frei von Fibrin- auch die runden Zellen treten gegenüber länglichen Zellen zurück, in den Schwarten sind die Stellen der Fetttropfen als leere Lücken vorhanden, von Bindegewebs-Zügen mit reichlicher Lymphocyten-Einlagerung umgeben, und enthalten theilweise Häufchen von durcheinander liegenden Bakterien, theilweise noch Fettnadeln. — Nach 5 Wochen fand sich die Organisirung des Gewebes noch weiter vorgeschritten, die Fettlücken waren grösstentheils verschwunden, ausserdem aber erschienen im Schwarten-Gewebe in grosser Anzahl sehr characteristische Knötchen: das Centrum derselben wird von den noch vorhandenen kleinen Bakterien-Anhäufungen gebildet, wobei die Bacterien theilweise noch radiäre Stellung zeigen, aber blass gefärbt sind (mit zahlreichen Lücken). Das Centrum der Bakterien-Häufchen ist meistens eine grauliche, mit zahlreichen, helleren, tröpfchenähnlichen Stellen durchsetzte Masse; dicht um die Häufchen folgt eine röthliche, schmale Schicht amorpher Massen, dieselbe ist umgeben von einem ein- bis zweifachen Ring intensiv gefärbter, vielkerniger, mittelgrosser, runder Zellen. Diesen folgt eine schmale, wieder blassröthliche amorphe Schicht, der letzteren ein breiter Wall kleiner meist einkerniger, runder Zellen, welche ihrerseits von kernreichen Bindegewebs-Fasern umgeben sind. Bacterienhaltige Zellen sind nicht zu sehen, einzelne Knötchen enthalten bei breiter Bindegewebs-Zone im Centrum amorphe krümelige von Lymphocyten umschlossene, röthliche Massen. — Von den Organen zeigt das Pankreas eine hochgradige Fettinfiltration, an den Stellen, an denen Drüsengewebe vorhanden ist; im Uebrigen sind zwischen den verkleinerten Läppchen zahlreiche, breite Bindegewebs-Massen. — Die Leber-Oberfläche ist ausgesprochen

höckerig, zwischen die Leberläppchen dringen zellreiche Bindegewebs-Züge, grössere Zell-Anhäufungen sind um die Gefässe, die Leberläppchen zeigen ausgedehnte Fett-Infiltration der Drüsenzellen, viele Acini sind verkleinert, namentlich am Leberrande sind zahlreiche Gallengänge in der Nähe von Gefässen. Die Milz ist klein und weist eigentlich nur eine starke Verdickung der Balken und prallgefüllte venöse Bluträume auf. — An den Nieren ist ausser einer wenig verbreiteten trüben Schwellung der gewundenen Canälchen nichts Abnormes.

Bei den nach 8 Wochen getödteten Kaninchen waren die geringen überhaupt vorhandenen Schwarten in vorgeschrittener Organisirung das noch ziemlich zellreiche Bindegewebe ist von Gefässen durchzogen, die Stellen der Fetttröpfchen sind noch deutlich zu erkennen, leer von Fett, in einigen unregelmässig durcheinander liegende, schlecht gefärbte Bacillen. Ganz vereinzelt sieht man dichte Anhäufungen ein- und mehrkerniger Lymphocyten, im Centrum einige amorphe Massen enthaltend, in der Peripherie durch Bindegewebs-Züge abgekapselt. Aehnliche Anhäufungen von Lymphocyten finden sich kranzförmig um einige bacillenhaltige Fettkugel-Lücken.

Abgesehen von einer mittelstarken Verdickung des Peritoneums sind die sämmtlichen Unterleibs-Organe normal. — In keinem der genannten Thiere konnte in den Lungen irgend eine mit den Bacillen in der Unterleibshöhle zusammenhängende Veränderung gefunden werden; die Lungen waren vielmehr normal, mit Ausnahme derer, eines nach 5 Wochen eingegangenen Meerschweinchens, in welchen sich einige lobulär-pneumonische Heerdchen fanden.

### Rubner Bacillen.

Die verschiedenen Schwarten sind nach 4 Tagen viel geringer entwickelt als bei Rabinowitsch. Es findet sich im Allgemeinen nur ein von Fibrin- und Bindegewebs-Fasern gebildetes, reichlich von Lymphocyten und Bindegewebs-Zellen durchsetztes Gewebe mit zahlreichen bacillenhaltigen Fetttropfen, zwischen Magen und Leber liegen in diesem Gewebe auch freie Bakterienhäufchen, umgeben von Lymphocyten; auch viele Fetttröpfchen haben einen Lymphocytenhof, ferner erscheinen, namentlich

wieder in den, dem Zwerchfell zunächst gelegenen Schwarten. Knötchen, mit einem feinen Fibrinoid-Fasernetz, welches rundliche und polygonale Zellen mit grossen blassen Kernen, ferner amorphe Massen central eingelagert enthält, an deren Rand verfilzte Bacillenmassen ringförmig sich häufen.

Das Ganze ist von einer schmalen Lymphocyten-Zone umgeben und stellenweise von ringförmigen Bindegewebs-Zügen. Neben solchen kommen auch ganz aus meist Bacillen-haltigen Lymphocyten bestehende Knötchen vor. Das grosse Netz ist von breiten Zügen solcher Massen durchsetzt, in denen stellenweise Häufchen, von Epithelioid-Zellen liegen, ausserdem auch spärlich freie Bakterien-Gruppen. Die Bacillen liegen hier unregelmässig und wirr, bilden nur kleine Häufchen, die Einzel-Individuen haben zahlreiche Lücken, sind schwach gefärbt, mit wenigen Y-förmigen Verzweigungen. — An den Organen findet sich an Leber und Pankreas wiederum die hochgradige Fett-Infiltration bis zu förmlichen Fettkugel-Heerden und zwar in höherem Maasse wie bei Petri-Rabinowitsch, die übrigen Organe, Zwerchfell u. s. w. verhalten sich wie oben geschildert.

Nach 10 Tagen erscheinen die Schwarten sehr verbreitert: das Grundgewebe bildet zellreiche Bindegewebs-Züge, welche die recessus des Peritoneums fast vollständig obliterirt haben. Diesem Gewebe sind zahlreiche, characteristische Elemente eingelagert: zunächst runde und ovale Riesenzellen, welche Fetttropfen einschliessen, und zwar in der Weise, das die Kerne auf einer Seite in einem halbmondförmigen Protoplasma liegen, während eine schmale Protoplasma-Zone den Fetttropfen umgiebt; andere solche Riesenzellen schliessen mehr oder weniger gut erhaltene, weisse Blutkörperchen ein, wieder andere (mit Saffranin oder nach Weigert gefärbte) rundliche und längliche Massen; ganz spärlich sind runde, fettfreie Lücken; es erscheinen Häufchen von grossen längsovalen, mehr bis vielkernigen Zellen, theilweise mit einem deutlich geschwänzten Ende, von Bindegewebs-Zellen umgeben; ferner Gruppen von grossen Zellmassen, die theils deutlich aus zusammengesinterten, wie oben beschriebenen Zellen, theils aber auch echten Riesenzellen bestehen: des weiteren Knötchen, am Rande spärliche Lymphocyten, die Hauptmasse gebildet von ein- bis vielkernigen Epithelioid-Zellen und mehreren typischen

Langhans'schen Riesenzellen (mit wandständigen Kernen, Vacuolen, die centrale Protoplasma-Seite körnig), die Zellen in einem Fibrinoid-Netz liegend, im Centrum des Knötchens vereinzelt runde Lücken, daneben körnig-krümelige Massen; die Knötchen, von wenigen Lymphocyten durchsetzt, haben am Rande theilweise eine breite zellreiche Bindegewebs-Zone, an anderen solcher Knötchen-Gruppen erscheint eine mehr oder weniger vorgeschrittene, bindegewebige Umwandlung: es ziehen vom Rande breite Lymphocyten-Züge, sowie Bindegewebs-Zellen-Züge herein, dazu erscheinen breite, zellärmere Bindegewebs-Massen in der Peripherie, vereinzelt treten Gefässsprossen und Capillaren von Aussen hinein. Im Gegensatz dazu enthalten andere Knötchen ausgesprochene centrale, dabei aber sehr intensiv gefärbte Käseheerde, wobei die Käsemassen von reichlichen Lymphocyten durchsetzt sind; endlich treten noch ganz grosse, wiederum stark Farbstoff aufnehmende Käseheerde auf, an denen ein schmaler Saum von Epithelioid-Zellen ausserhalb der Verkäsung erkenntlich ist; längs des Randes dieser Heerde liegen Knötchen von oben beschriebenem Aussehen; das Ganze ist umschlossen von einer schmalen Zone von Lymphocyten und Bindegewebs-Zügen und Zellen. Auffallend ist die geringe Menge von Bakterien, welche in diesen Schwarten noch vorhanden ist. Man findet sie in sehr kleinen Häufchen innerhalb der runden Lücken der Knötchen, ferner vereinzelt oder in kleinen Gruppen in und zwischen den Epithelioid- und Riesenzellen, und zwar namentlich in verkästen Knötchen und Heerdchen.

Bei den nach 8 Wochen getödteten Kaninchen waren die Schwarten kräftig entwickelt, wiederum ziemlich mächtig um Pankreas und Milz, welch' letztere mit dem Magen verklebt erschien. In den Schwarten liegen runde und längliche Hohlräume mit Fettsäure-Nadeln und grosse Massen von Bacillen, welche entweder in dichteren Häufchen liegen oder sich in zahlreichen Fadenformen mit senkrecht abgehenden Verzweigungen verfilzen. In kleinen Fetttropfen erscheinen die gleichen kranzartigen Geflechte mit radiär ausstrahlenden Zügen, wie bei Petri-Rabinowitsch beschrieben. Die Schwarten sind gebildet von einem zellreichen Bindegewebe mit wenigen Fibrinfasern; um die bacillenhaltigen Hohlräume erscheinen Anhäufungen von Epi-

thelioid- und Lymphoid-Zellen, darunter einige ovale Riesenzellen. kleine Häufchen von Bacillen liegen auch frei im Gewebe. Vereinzelt kommen Knötchen vor von dem schon oben geschilderten typischen Bau des verkästen Lymphoid-Tuberkels, am Rande der Verkäsung, sowie zwischen und in den Epithelioid-Zellen zahllose Bakterien enthaltend. Ferner sieht man, aber auch nur vereinzelt, die Knötchen mit der eigenthümlichen Zellgruppirung, wie sie bei dem Petri-Rabinowitsch-Meerschweinchen nach 5 Wochen erschien. Das Zwerchfell dieses Kaninchens war, in allerdings sehr geringem Grade, von Fetttröpfchen und fetterfüllten Lymphocyten durchsetzt, Pankreas und Leber zeigten eine geringe albuminöse Trübung und fettige Degeneration der Drüsenzellen, Milz und Niere normal.

### Timothee-Bacillen.

Die schon nach 4 Tagen sehr breiten Schwarten haben eine Grundsubstanz, die bedeutend fibrinreicher und bindegewebsärmer ist, wie bisher. Die Fettkugeln sind noch allenthalben zahlreich vorhanden und enthalten grösstentheils wirr durch einander liegende dichte Bakterienmassen. Alle diese Fetttropfen sind umzogen von einem Lymphocyten-Ring, während man im Innern Bildungs- und Bindegewebs-Zellen mit bläschenförmigen Kernen sieht. Zahlreich sind in das die Fetttropfen umspinnende Netz verschiedenartige, knötchenförmige Gebilde eingelagert. Man sieht zunächst ganz kleine Knötchen, in der Mitte aus einigen sich gegenseitig platt drückenden Zellen mit bläschenförmigen Kern, bestehend am Rand mit einem schmalen Lymphocyten-Ring: zwischen den Epithelioid-Zellen liegt, gewöhnlich nicht ganz im Centrum, ein Bacillenhäufchen. Etwas grössere Knötchen haben ein sternförmig verzweigtes, mit dickem, wirbelförmigen Centrum versehenes Bacillenhäufchen, von den Epithelioid-Zellen sind hier nur Trümmer vorhanden, bei Nichtfärbung der Bacillen erscheint an ihrer Stelle ein gleichmässig hellrötlich (van Gieson) gefärbter, annähernd kreisrunder Fleck. Nach Aussen von demselben liegen intensiv gefärbte, polynucleäre, neutrophile Lymphocyten in zwei- bis dreifachem Ring; des ferneren erscheinen die Bacillenhäufchen heller und breiter, mit spiralig sich durchflechtenden verzweigten Fäden, an der Grenze gegen die umgebenden Zellen

mit keulenförmigen Verdickungen; die amorphen Massen um die Bakterien sind breiter geworden, so dass der Lymphocyten-Ring ebenfalls grösser ist. Solche Knötchen mit Bacillensternen und Lymphocytenring häufen sich an anderen Stellen, so dass sie förmlich Ringe bilden, sind in einem dichten Haufen weniger intensiv gefärbter kleiner, und grosse Lymphocyten eingeschlossen, unter denen einzelne, zum Theil enorm grosse, bis zu 40 Kerne enthaltende Riesenzellen mit homogen gefärbtem Plasma liegen. Theilweise ist das innerhalb eines solchen Knötchenkranzes liegende Gewebe mit Bindegewebszellen mit grossen bläschenförmigem Kern (sehr oft mit Kerntheilungs-Figuren) durchsetzt. Wieder an anderen Stellen treten die Lymphocyten zurück; innerhalb des Knötchenringes (dessen um die Bacillensterne liegende Zellen nun abgeblasst, die Kerne caryorrhektisch, theilweise zu Grunde gegangen sind) liegen sich gegenseitig platt drückende, ein- und mehrkernige Epithelioid-Zellen, dazwischen Langhans'sche Riesenzellen, stellenweise auch schon kleine, schwach gefärbte Käsemassen; gerade in diesen, nicht so deutlich um die nächstliegenden Epithelioid-Zellen, tritt ein bläuliches feines Netzwerk hervor, dem einzelne, durchflochtene tiefblaue kurze Fasern eingelagert sind; erst mehr am Rande der Knötchen erscheinen von Bindegewebs-Zellen theilweise ausstrahlende dünne Fasern, mit einigen Bildungszellen in ihrem kurzem Verlauf. Wieder an anderen Knötchen sind die Bacillensterne schlecht gefärbt, die Käsemassen ausgedehnter, es liegen aber auch nun, zwischen den Epithelioid-Zellen und weiterhin den Lymphoidzellen verstreut, reichliche Häufchen von Bacillen. Die stärker verkästen Knötchen befinden sich mit Vorliebe im grossen Netz. — Leber und Pankreas zeigen verhältnissmässig geringe Fett-Infiltration, im Uebrigen sind die Organverhältnisse wie bei Petri-Rabinowitsch, namentlich auch die Lunge frei von Veränderungen.

Bei einem nach 13 Tagen verendeten Thiere glichen die Schwarten- und Organ-Veränderungen vollständig denen bei Rubner-Bacillen nach 10 Tagen, jedoch mit dem Unterschiede, dass die Verkäsungen viel ausgedehnter, dass sich nur an einigen Knötchen bindegewebige Organisirungs-Vorgänge zeigen, sowie dass die zwischen den Epithelioidzellen liegende Bakterien zahlreicher sind und theilweise Fäden bilden.

Bei den nach 8 Wochen getödteten Kaninchen haben sich ziemlich kräftige Schwarten gebildet, deren Grundsubstanz ein sehr zellreiches Bindegewebe ist; Fibrin ist nicht mehr vorhanden. Diese Schwarten enthalten nun einerseits zahlreiche runde und ovale Käseheerde, welche oft confluiren, von Rundzellen dicht durchsetzt sind, an einigen Stellen Häufchen schlecht gefärbter Bacillen zeigen, am Rande noch ihre ursprüngliche Zusammensetzung aus Epithelioidzellen erkennen lassen und von kräftigen Bindegewebszügen eingekapselt sind. An den von diesen Käseheerdchen freieren Theilen der Schwarten finden sich zahlreich die eigenthümlichen Knötchen, wie sie bei den nach 5 Wochen verendeten Petri-Rabinowitsch-Thieren geschildert. Auch die Unterleibs-Organe verhalten sich, wie dort beschrieben.

### Mist-Bacillen.

Die nach 4 Tagen gesehenen Bilder gleichen am meisten denen der Rubner-Bacillen um dieselbe Zeit. Wie immer so sind auch hier die Schwarten in der Nähe des Zwerchfells und in den recessus am stärksten entwickelt. Ihre Grundsubstanz, im Ganzen noch ziemlich fibrinreich, enthält in dem zellreichen Gewebe zahlreiche Fetttropfen, in diesem, sowie frei und in Gewebszellen eingeschlossen, theilweise enorme Stäbchenmassen. Die Stäbchen treten ausserdem in den bei Petri-Rabinowitsch-Bacillen beschriebenen verschiedenen Anordnungen auf, jedoch im Allgemeinen recht spärlich und vornehmlich in der Gegend zwischen Pancreas, Milz und Zwerchfell; die ziemlich zahlreich in die Schwarten eingelagerten, runden und länglichen, hauptsächlich aus Lymphoidzellen bestehenden Knötchen enthalten, in und zwischen die Zellen eingelagert, grosse Mengen von Bacillen; an einigen Stellen liegen Epithelioidzellen, theilweise finden sich auch amorphe krümelige Massen. Netz und Mesenterium sind viel geringer, als bei Rubner-Bacillen ergriffen. An Leber und Pancreas, namentlich aber an letzterem, zeigte sich in dem den Schwarten zunächstgelegenen oder von ihnen umschlossenen Lappen eine ausgedehnte Chromatolyse der Kerne, gegen welche die fettige Infiltration zurücktrat. Zwerchfell, Lymphdrüsen u. s. w. zeigten sich verändert wie bei Petri-Rabinowitsch-Bacillen.

### Fischtuberculose-Bacillen.

In den unteren Theilen der Unterleibshöhle, sowie um das Dünndarmpacket sind nach 15 Tagen die Schwarten so gering entwickelt, dass sie mehr als Auflagerung zu bezeichnen sind: es findet sich eine ein- bis zweifache Schicht von Fetttröpfchen mit reichlichen, wirr durcheinander liegenden Bacillen, welche in ein Lymphocyten und Bildungszellen-reiches, Bindegewebszellen-armes, fibrinös-faseriges Gewebe eingeschlossen sind. Um einzelne Fetttröpfchen häufen sich die Zellmassen. Erst in den recessus erscheint die Schwartenbildung stärker und gleicht in ihren Bestandtheilen am ehesten den bei Mistbacillen beschriebenen: jedoch sind die Lymphoidzellenknötchen wenig zahlreich, enthalten nur zum kleinsten Theil centrale, amorphe Massen mit zusammengesinterten Zellen, die Bacillen sind fast sämmtlich in Lymphocyten eingeschlossen. Auch am Netz und Mesenterium finden sich Lymphocytenzüge mit Knötchen, dabei sind aber sowohl die Züge, wie die Knötchen meist von ziemlich breiten Bindegewebsfasern umgrenzt. Sternförmige oder ähnliche Anhäufungen von Bacillen wurden nicht gesehen. Nur in den Randtheilen der Leberlappen und einzelnen Läppchen des Pancreas findet sich albuminöse Degeneration der Parenchymzellen, das Zwerchfell zeigt das bei Petri-Rabinowitsch-Bacillen beschriebene Bild.

### Geflügel-Tuberculose-Bacillen.

Die Schwarten sind nach 8 Tagen in den unteren Theilen der Unterleibshöhle kräftiger entwickelt, wie bei Fisch-Tuberculose, und namentlich finden sich, allerdings nicht häufig, schon zwischen den Maschen auch der zarteren Auflagerungen Knötchen, bestehend aus einigen centralen Epithelioidzellen, in der Hauptmasse aus Rundzellen, in der Umgebung zahlreiche Bildungszellen. In den recessus sind diese Knötchen wieder reichlicher, sie enthalten theils frei, theils in den Zellen liegende Stäbchen. Einige der Knötchen haben eine centrale, gewöhnlich bacillenleere Lücke (bezw. Fettsäurenadeln), wobei dann ihre Lage nicht den Kreuzungsstellen der schwartigen Gewebsmassen, sondern der Stelle der Fettropfen entspricht. Das Netz und Mesenterium sind von grösseren Zellanhäufungen durchzogen, denen wiederum

Knötchen eingelagert sind, wobei einige derselben ein centrales, Zellen- und Bacillen-armes, von Fibrinoidfasern durchzogenes Maschenwerk, andere eine centrale, sich gleichmässig röthlich (van Gieson Saffranin) färbende Masse enthalten. Zwischen Pancreas und Milz treten die Bacillen in den Knötchen vereinzelt als sternförmige dichte Haufen auf. Wie gewöhnlich enthalten die Lymphocyten und auch die Bildungszellen feinste rothe (Saffranin) Kügelchen, welche auch frei im Gewebe liegen, daneben zusammengeklumpte violette (Weigert) Massen. Die Milz war gross mit verdickten Balken, Leber und Pancreas albuminös degenerirt.

Koch'sche Tuberculose-Bacillen.

Bei den mit Tuberculose und Butter geimpften Thieren waren nach 4 Tagen in den vorderen und unteren Theilen der Bauchhöhle Schwarten auf dem Peritoneum, welche aus einem verhältnissmässig zellarmen, die zahlreich vorhandenen Fetttropfen umspinnenden Fibringerüst bestehen, das nur zunächst des Peritoneums von diesem ausgehende, kurze Bindegewebsfasern zeigt. Die zelligen Gebilde bestehen vorzugsweise aus Bildungszellen, theilweise mit bläschenförmigen Kernen, vereinzelten Bindegewebszellen, wenig zahlreichen Lymphocyten. Die Bildungszellen häufen sich um die Fetttröpfchen, ferner auch an den Kreuzungen der Gewebsmaschen, weiterhin erscheinen von ihnen ausgefüllte Fetttropfen mit einigen centralen Fettsäurenadeln. Wieder an anderen Stellen sind grössere runde und ovale Haufen von länglichen Zellen (ähnlich wie bei Petri-Rabinowitsch-Bacillen auch beschrieben) mit chromatolytischen oder unsichtbaren Kernen, das Protoplasma stark gekörnt, die Protoplasmaränder theilweise wenig sichtbar oder in einander verschmelzend, ein Netzwerk ist nicht sichtbar. An weiteren Orten sind kreisrunde Knötchen, gebildet aus Lymphoidzellen mit schwach gefärbtem Kern und im Innern mit Resten von Epithelioidzellen, dabei ein feines Fibrinoidfasernetz aufweisend, welches noch deutlicher an Knötchen hervortritt, welche aus länglichen, theilweise mit geschwänzten Enden versehenen, centralen, in die Maschen der Fasern eingelagerten und schwach gefärbten Zellen bestehen, umgeben mit einem zwei- bis dreifachen Ring von Lymphoid-

zellen. In diesen letztbeschriebenen Knötchen liegen die Bacillen im Centrum, in theilweise deutlich sternförmig angeordneten Häufchen, ferner aber in enormen Mengen, theils einzeln, theils in unregelmässigen Häufchen, sowohl frei im Gewebe (wo an manchen Stellen das umliegende Gewebe direct verkäst ist), als auch in den Fettkugeln, ferner in den Zellelementen sowohl der Knötchen, als des ganzen übrigen Schwartengewebes.

In den den Nieren, ferner dem Zwerchfell-Ansatz am Thorax nahe gelegenen Peritoneumsparthien häufen sich die Knötchen, die Epithelioidzellen treten an Zahl zurück gegenüber massenhaft eingelagerten Lymphoidzellen, welche aber nicht im Fibrinoidnetzwerk des Knötchens liegen. Das Centrum beginnt zu verkäsen, die Knötchen enthalten massenhaft Bacillenklümpchen. Diese liegen auch theilweise wieder in den Zellen, unter letzteren solche von der zwei bis dreifachen Grösse einer Lymphoidzelle, diese grossen Zellen sieht man auch mit Fettkügelchen beladen. In den recessus, namentlich aber wieder zwischen Magen und Zwerchfell, ferner in dem von Lymphocytenzügen dick durchsetzten Netz und Mesenterium erscheinen die Tuberkelbacillen sowohl in den noch sichtbaren Fetttröpfchen, als in den Lymphocyten-Anhäufungen zunächst auch in dicken Batzen, weiterhin aber in Sternen mit geraden und mit feinen spiraligen Ausläufern, wobei an letzteren im Innern Verzweigungen, am Rande gegen das Gewebe ein Ring von Keulen erscheint. Die Sterne sind nun, wie bei Petri-Rabinowitsch und Timothee, von einer amorphen, schmalen röthlichen Masse umgeben und hierauf von einem ein- bis zweifachen Ring intensiv gefärbter, runder ovaler Zellen, auf welche eine breitere Zone folgt, bestehend hauptsächlich aus länglichen, theilweise geschwänzten in einem Netzwerk liegenden Zellen mit blassen Kernen, in welchen Karyokinesen (hauptsächlich der Doppelstern). Nach aussen von diesen Epithelioidzellen erscheinen, aber nur an einzelnen Knötchen, Ringe von intensiv gefärbten Bindegewebszellen, in der Umgebung und auch in den Knötchen ein- und vielkernige Leukocyten in mässiger Zahl. Neben den Sternen kommen aber überall massenhaft in und zwischen Zellen liegende Tuberkelbacillenhaufen vor.

Die Milz ist klein, das Pancreas in der mehrfach beschriebenen Weise albuminoid degenerirt, die Interstitien ver-

breitert und zellreich, in den Acini Fetttröpfchenheerde. Die Leber ist namentlich am Rande ebenfalls albuminös degenerirt und fettig infiltrirt. Die Nieren haben in den geraden Canälchen Reihen kleinster Fettkügelchen, ausserdem aber eine diffuse albuminoide Degeneration der Epithelien der gewundenen Canälchen. Die Lymphdrüsen sind enorm vergrössert, sonst aber ebenso wie das Zwerchfell in ihrem Verhalten wie bei Petri-Rabinowitsch geschildert. Die Lungen erscheinen noch frei von Veränderung.

An den nach 3 Wochen verendeten Thieren waren in den enorm entwickelten, schwartigen Massen nur noch an einigen Stellen um die Dünndarmschlingen die ursprünglichen Gruppirungen um Fetttröpfchen, die Hauptmasse der Schwarten, in welche ohne Abgrenzung Netz und Mesenterium hinein bezogen war, bestand aus einem fast faserlosen, beinahe nur aus riesigen Mengen von Lymphoid- und Bildungszellen bestehenden gefässlosen Gewebe, in welchem zahlreiche Hämorrhagien und ausgedehnte, schwach gefärbte Käseheerde lagern. Die ganzen Massen sind dicht durchsetzt von Tuberkel-Bacillenhäufchen. An Milz, Leber und Pancreas greift dieser Process auf das angrenzende Parenchym über, während im Innern von Milz und Leber, dann aber auch in den Lungen zahlreiche noch nicht verkäste bacillenhaltige Lymphoidtuberkel liegen. Die Lymphdrüsen sind ebenfalls in bacillenhaltige Lymphoidtuberkel verwandelt.

Bei den nach 4 Wochen verendeten Thieren waren die Veränderungen noch weiter vorgeschritten, indem die drüsigen Organe des Unterleibs einer ausgedehnten fettigen Degeneration verfallen, die Verkäsungen bedeutend grösser, ferner in den Organen ebenfalls vorhanden und speciell auch die Nieren in diese Processe einbezogen waren.

Bei den durch subcutane Injection und den mit einer tuberculösen Schwarte geimpften Thieren fand sich die typische Lymphoid-Tuberkelverbreitung in Milz, Leber, Lunge, Nieren; die Milz enorm zergrössert. Das Pancreas dagegen zeigte weder fettige Infiltration, noch auch einen Schwund der Drüsenläppchen noch eine Interstitien-Verbreiterung, sondern nur geringe, albuminoide Trübung des Parenchyms. Nieren und Leber sind fettig degenerirt, die Lungen ausserdem noch diffus pneumonisch erkrankt.

Das nach 3 Wochen durch intraperitoneale Injection einer Reincultur eingegangene Thier bot die typischen Befunde der Bauchfell-Tuberculose. Verhalten der Milz und des Pancreas wie oben; keine Bacillensterne.

Nach 4 Tagen getödtete, intraperitoneal mit Reincultur geimpfte Thiere zeigen an den, in dem grossen recessus zwischen Zwerchfell und Magen, auf der Milz und am hinteren Leberrand befindlichen Knötchen eine breite periphere lymphoidzellenarme Zone von Epithelioidzellen, welche scharf abgesetzt in eine von Lymphoidzellen massenhaft durchsetzte röthliche Substanz überging, die ihrerseits noch theilweise ihr ursprüngliches Bestehen aus einem feinen Netzwerk mit eingelagerten ovalen und polygonalen Zellen erkennen liess. Diese centrale Zone enthielt nun eingelagert, runde und ovale graubläuliche (Weigert) Stellen von der Grösse von Langhans'schen Riesenzellen; an den kleineren dieser Stellen war noch deutlich ein von grossen intensiv gefärbten, polynucleären Leukocyten gebildeter, ein- bis zweifacher Zellring kenntlich: in diesen Stellen lagen die Tuberkelbacillen in dicken Batzen, innerhalb derer mit Leukocytenringen aber auch in der Form von Sternen mit peripheren kolbigen Individuen; ausserdem waren die Bacillen in ungeheuren Massen in und zwischen den Zellen und in gleicher Weise in den von den Knötchen auf das Netz und das Mesenterium längs der Gefässe ziehenden Zügen von Lymphoid- und Bildungszellen.

## Literatur-Uebersicht.

Es seien kurz einige bezügliche Literaturangaben erörtert. Nach Rabinowitsch fehlen bei den Tuberkuloseähnlichen die Langhans'schen Riesenzellen, die Epithelioidzellennester und die Verkäsungen. Nach Grassberger sollen nirgends Tuberkel oder ähnliche Gebilde vorkommen, in das Schwartenbindegewebe knötchenförmige Anhäufungen von Leukocyten mit ausgedehntem Kernzerfall eingeschlossen sein, die Bacillen nur in den Hohlhäumen auftreten. Korn fand bei seinem, in diese Gruppe gehörigen Bacillus hauptsächlich aus Rundzellen bestehende Knötchen, theilweise mit centraler Coagulationsnekrose. Nach Hormann und Morgenroth ist der histologische Befund zur Differentialdiagnose nicht nothwendig. Obermüller legt reizenden Fettsubstanzen den Haupteffekt bei der Schwartenbildung bei. Moeller beschreibt Knötchen, durch Granulationsgewebe abgegrenzt, die

inneren Theile aus Epithelioidzellen bestehend, hat keine richtigen Langhans'schen Riesenzellen beobachtet. Lubarsch endlich sah bei Timothee-Bacillen Heerde von typischem, tuberculösen Bau, jedoch nach 42 Tagen nicht mehr so charakteristisch ausgeprägt, bei Mistbacillen das Vorwiegen einkerniger Zellen in den Knötchen, beim Graspilz diffuse interstitielle Processe (in der geimpften Niere); bei Petri-Rabinowitsch-Bacillen das Vorwiegen diffuser Infiltration einkerniger Leukocyten, daneben aber auch Epithelioidzellen. Bei Timothee-Bacillen wurde ferner kein ächtes Fibrin gefunden, dagegen auch homogenes, kernloses, körniges Centrum. Strahlenpilzformen mit Keulen fand Schultze bei Tuberculose nicht vor dem 14. Tag, ferner an Orten lokalisirt bleibender tuberculöser Wucherung und zwar in vielkernigen Riesenzellen oder von solchen bezw. einem Wall von Leukocyten umgeben. Lubarsch schildert bei den Tuberkelbacillenähnlichen, am ausgesprochensten bei Timothee-Bacillen, ferner bei Fischtuberculose, die Strahlpilzheerde. Nach Lubarsch und seinem Schüler Schulze kommt denselben die Bedeutung einer Hemmungsmissbildung. den verzweigten Fäden die eines Rückschlages der Pilze auf die ursprüngliche saprophytische Existenz zu, der Unterschied zwischen Timothee-Bacillen und Tuberculose wird nur in dem rascheren Ablauf des Processes bei ersterem gefunden. Ledoux-Lebard beschreibt von menschlicher, Geflügel- und Fischtuberculose das Auswachsen zu Cladothrix-artig sich verzweigenden langen Fäden und weiter Knäuelbildung mit dunklem Centrum und hellem Rand (auf künstlichen Nährböden). Pettersson fand hauptsächlich Y-förmige Verzweigungen bei Timothee- und Petri-Bacillen, er hält Verzweigungen und Kolben nicht für Involutionsformen, sondern für eine vom lebenden Organismus auf das Pilzwachsthum ausgeübte Reaction; ferner hat schon Petri, ausserdem Rabinowitsch und Grassberger die Annahme einer die Bacillen schützenden Funktion der Fettkugeln ausgesprochen und, damit verbunden, sowohl für Tuberculoseähnliche, wie die Tuberculose selbst die Möglichkeit einer intensiveren Wirkung auf das Gewebe. Grassberger giebt als Entstehungsursache der starken Schwarten an, dass dieselben der geringen Einwirkung der Peristaltik ihre Mächtigkeit auf die betreffenden Stellen verdanken. Betreffs der Entstehung dieser Schwarten sind die Untersuchungen von Aramow in Betracht zu ziehen, nach welchen der Erreger der Entzündung auf das Epithel an den Stellen unmittelbarer Berührung vernichtend wirkt, worauf nach zehn Stunden Leukocyten erscheinen. Die Fibrinablagerungen erfolgen über der freien Oberfläche der nekrotischen Endothelzellen. Ebenso giebt Maffucci die Zerstörung des Serosa-Endothels an den Berührungsstellen, ferner seröse Durchtränkung der Serosa, Auftreten von Leukocyten, Ablagerung einer feinen Fibrinschicht um die Fremdkörper an. Für die Stärke der Schwartenbildungen, dann aber auch die Abfuhrstelle des Fettes geben die Untersuchungen von von Recklinghausen, Beck, Maffucci, Bizzozero und Salvioli, Muscatello Aufschluss: es existirt in der Peritonealhöhle eine nach dem Zwerchfell gerichtete Flüssigkeitsströmung; nur im Peritoneum

diaphragmaticum findet Absorption statt, ferner im Zwerchfell an dem mit Stomata versehenen Centrum tendineum in der Zona peritendinea. Fremdkörper wandern durch den Zwerchfelltheil des Peritoneums entweder in freiem Zustand oder in Leukocyten eingeschlossen, die grössten von Leukocyten umschlossen. Fremdkörper erscheinen am frühesten in den Lymphdrüsen der unteren Brusthöhle, während sie in die der Bauchhöhle erst mit dem Blutstrom gelangen sollen.

Es waren weiter in Betracht zu ziehen die verschiedenen Untersuchungen über Bau und Entstehung der tuberculösen, ferner der pseudotuberculösen, einerseits durch Bakterien, anderseits durch Fremdkörper erzeugten Knötchen, betreffs Verkäsung, Fibrinbildung, Zellformen, Netzwerk, Riesenzellen, dazu die Angaben über den Untergang der bezüglichen Bakterien. Es fanden sich in den vorliegenden Schnittserien, wie noch näher zu erörtern, klare Bilder zu Gunsten der bekannten Baumgarten'schen Erklärung der Entstehung der ächten Tuberkel aus Abkömmlingen fixer Gewebselemente, was durch die Untersuchungen von Kockel, J. Strauss, Schmauss und Albrecht neuerdings bestätigt ist. Im Gegensatz dazu liess sich keine der verschiedenen Knötchenbildungen mit dem wieder speciell durch Borrel, Welker vertretenen Standpunkt der primären Anwesenheit von Leukocyten und der Entstehung der Epithelioidzellen aus denselben vereinen. Das erste Auftreten tuberculöser Knötchen wird von Baumgarten am 6. Tage, von Kockel am 9. angegeben. Letzterer führt ausserdem die Möglichkeit des Beginnes mit einer Riesenzellenbildung an. Die Riesenzellen sollen nach Metschnikow und Arnold durch Verschmelzung von Leukocyten und Wanderzellen, nach Marchand durch eine solche von Bildungszellen, nach Weigert durch wiederholte Kerntheilung bei Ausbleiben der Protoplasmatheilung entstehen. (Die Entstehung durch Gefässobliteration und ähnliche Processe findet nur noch wenige Anhänger.) Kockel hält ihre Genese aus allen vorgenannten Ursachen möglich, Welker hauptsächlich die durch Kernfragmentirung, Hammerl vor Allem die durch Verschmelzung junger Gewebszellen. Farland sieht in denselben durch Riesenwachsthum von Epithelioidzellen entstandenen Missbildungen. Krückmann findet die Ursache ihres Entstehens um Fremdkörper in erschwerter Resorbirbarkeit letzterer, bestreitet eine Entstehung aus Leukocyten und Wanderzellen.

Nach Metschnikow, Krückmann, Welker haben die Riesenzellen verdauende Fähigkeit, phagocytäre Eigenschaften. Nach Lubarsch nimmt ihre Zahl bei Thimothee-Bacillen später ab. — Die Verkäsung ist nach Baumgarten's grundlegenden Versuchen der typische Effect der Tuberkelbacillenwirkung auf das Gewebe. Kockel hält sie für eine Folge des Ausbleibens der Gefässbildung im Tuberkel. — Die ächte Verkäsung soll bei Hühnertuberculose nicht erscheinen, bei den säurefesten Bacillen wird sie prägnant erst durch Lubarsch beschrieben. Bei Einspritzung abgetödteter Tuberkelbacillen soll sie nach einem Theil der Autoren (Prudden und Hodenpyl, Vissmann, Masur) nicht erscheinen, während Abel schon

nach einigen Tagen sie auftreten sah. Nach Borrel beginnt sie in ächten Tuberkeln nach 20 Tagen.

Betreffs des Fibrins fand Falk, dass es 4 Tage nach der Injection, und zwar erst nach der Wucherung der fixen Gewebszellen, im Tuberkel erscheint. Lubarsch hat es in den Timothee-Knötchen nicht gesehen.

Das Reticulum des Tuberkelknötchens, die verschiedenen Veränderungen seiner zelligen Elemente sind neuerdings durch Schmauss und Albrecht eingehend untersucht: dieselben unterscheiden, am Rande des Tuberkels und in denselben einstrahlend, Bindegewebszüge und Fasern, in dem nicht verkästen Theil ein später hyalin degenerirendes, die gut erhaltenen Zellen einschliessendes, feines Netzwerk aus welligen Fasern, im Centrum ein, die coagulationsnekrotischen Zellen umschliessendes, engeres Maschenwerk, aus scholligen und zerklüfteten, verschieden dicken homogenen Fädchen bestehend: Diese „fibrinoiden" Massen sollen ein dem Blut entstammendes und dann erstarrendes Transsudat sein.

Es sei noch zum Vergleich der durch den Streptobacillus der Pseudotuberculose (Preisz u. a.) und verwandte Arten erzeugten Knötchen gedacht, mit ihrer vorwiegenden Anhäufung von Lymphoidzellen, dem Ueberwiegen des exsudativen gegenüber dem proliferativen Process und dem Fehlen der typischen Riesenzellen. Betreffs des weiteren Schicksals der Bacillen nimmt Grassberger die Aufnahme durch einwandernde Leukocyten an, Metschnikow und Welker schildern die allmähliche Umwandlung der Bacillen der Hühnertuberculose in gelbe, wurstförmige Körper. Nach Schulze entstehen und verschwinden die strahligen Heerde des Tuberkelbacillus allmählich, es tritt zuerst Körnelung, später undeutliche Unterscheidbarkeit, Umwandlung zu kugeligen Gebilden auf. Lubarsch constatirt eine Abnahme der Strahlenpilzheerde nach 31 und noch mehr nach 42 Tagen, daneben erscheinen reichlich unregelmässig gestaltete Krümel in und zwischen den Zellen, in einigen Riesenzellen unregelmässig gezackte, leicht röthlich gefärbte Klumpen und Schollen.

Endlich erweist sich mit Bezug auf die in unseren Fällen gleichzeitig gefundenen Organveränderungen ebenfalls der Virchow'sche Satz zutreffend und anwendbar (am internationalen Congress zu Moskau), dass es überhaupt keine Entzündung giebt, bei der das Parenchym unbetheiligt bleibt, wobei es eine passive oder active Rolle spielen kann.

## Schluss-Bemerkungen.

Die bei gleichzeitiger Einspritzung von Butter durch die untersuchte Bakteriengruppe am Peritoneum von Meerschweinchen und Kaninchen entstehenden Veränderungen sind zunächst von exsudativem, weiterhin von proliferativem, entzündlichen Charakter. Die bacillenhaltigen Fetttropfen werden von einem Fibrinnetz umsponnen, welches weiterhin von Bildungszellen und

Bindegewebszellen durchsetzt wird, die vom Peritoneum stammen, dessen Endothel in der ganzen Ausdehnung der Einwirkung der eingespritzten, bacillenhaltigen Buttermassen zu Grunde gegangen ist. Von den bindegewebigen Zellabkömmlingen erfolgt weiterhin die Umwachsung der Fetttropfen und die Durchwachsung der Fibrinmassen mit Bindegewebsfasern; ungefähr gleichzeitig erfolgt aus den Gefässen eine Massenauswanderung von Leukocyten bezw. Lymphocyten. Während die Betheiligung der Bindegewebszellen des Peritoneums an der Organisirung sich durch zahlreiche Theilungsfiguren der Kerne wie des Protoplasmas, sowie durch Einstrahlung von Bindegewebsfasern in die Fibrinmassen geltend macht, konnte an den Lymphocyten nirgends ein Uebergang in längliche Zellen oder irgend eine Andeutung von Kern- oder Protoplasmatheilung gefunden werden.

Das eingespritzte Fett ist in Tropfen und in Crystallnadeln vorhanden, ausserdem sind Lymphocyten sowohl wie Bildungszellen mit Fetttröpfchen beladen; dabei erscheint eine von den unteren Theilen der Bauchhöhle gegen das Centrum tendineum des Zwerchfells zunehmende Anhäufung sowohl der erhaltenen Fetttropfen, wie der fetthaltigen Zellen: aus den unteren Theilen der Bauchhöhle muss durch den zwerchfellwärts gerichteten Lymphstrom schon sehr bald nach der Einspritzung das Fett fortbewegt werden, was sich aus der hier geringen reactiven Reizung des Peritoneums ergiebt, welche, correspondirend mit der Zunahme der Fettmassen, in der Zwerchfellsgegend am stärksten ausgeprägt ist. Die Peristaltik unterstützt bei der Fortschaffung der Fettmassen den Lymphstrom. Die Thätigkeit des Lymphstromes ist dabei einerseits gehemmt in dem recessus, den bekannten „Schlammfängen", anderseits unterhalb der Zwerchfellskuppe, an welcher Stelle die Resorption sowohl durch die massenhaft herangeführten Substanzen, als auch die entzündliche Veränderung des Peritoneums verzögert und verhindert wird.

Die Bacillen finden nun zunächst unter dem Schutze des sie umhüllenden Butterfettes gutes Fortkommen. In diesen Fettkugeln entsteht daher eine reichliche Vermehrung. Das Fett scheint dabei zunächst schon von den Bakterien aufgebraucht zu werden, es finden sich nehmlich in den gut erhaltenen Fett-

kugeln bedeutend geringere Bakterienmassen, wie in den Fettsäurenadeln enthaltenden Lücken (wie sich ergiebt bei Vergleich der mit Osmium-Chloroform bezw. Alcohol-Aether-Xylol vorbehandelten correspondirenden Paraffinblöcke). Im Allgemeinen beginnt erst bei einer gewissen Massenhaftigkeit der Bakterien in den Fettlücken die Ansammlung von Zellelementen: man sieht, bevor noch Lymphocyten, also hämatogene Wanderzellen, in erheblicherer Zahl um und in die Hohlräume wandern, Bildungszellen und vereinzelte Bindegewebszellen, also histiogene Wanderzellen, welche dann innerhalb der Hohlräume gequollene Kerne, theilweise auch Chromatin-Umlagerungen derselben, meistens als Zellwandhyperchromatose zeigen; man erkennt deutlich den Uebergang von geschwänzten zu Epithelioidzellen. Es folgt Kernschwund, ferner plasmarhektische Erscheinungen, wobei ein Zusammensintern der Zellwände eintritt (bei theilweise noch deutlicher Differenzirung durch Holzessigbehandlung). Im ferneren Verlauf erscheinen die Zellen nicht mehr differenzirt und an ihrer Statt eine zunächst krümelige, später homogene (mit van Gieson oder Saffranin oder Eosin leicht röthliche, mit Weigert hellbläuliche, also) fibrinoide Masse. Um die Zeit der chromatolytischen Kernveränderungen treten Lymphocyten am Rande der Fettlücken und in denselben auf und zwar mononucleäre, kleine und polynucleäre, grosse; dieselben häufen sich, wobei auch ihre Kerne später blass, gequollen und zerbröckelt erscheinen, und zwar zuerst die Kerne der kleinen Lymphocyten: es entsteht also eine erste Zerfallsmasse von fixen Gewebsabkömmlingen und dann eine zweite von Gefässabkömmlingen. Die Bacillen, anfangs in plumpen Häufchen liegend, erscheinen mit Beginn der Lymphocyteneinwanderungen in wesentlich zwei Entwickelungsformen: sie treten entweder aus den bis dahin grösstentheils oder vollständig verschwundenen Fetttropfen frei in das Gewebe, und bilden, speciell an den Kreuzungsstellen des Maschenwerkes, wieder Häufchen, um welche sich dann ebenfalls die obigen Vorgänge abspielen; oder aber, sie bleiben in ihrer Hauptmasse innerhalb der früheren Fettlücken: es bilden sich nun zunächst aus den Batzen dicke Sterne mit gerade verlaufenden Bakterienzügen, weiter Sterne mit spiraligen, vielfach verzweigten Zügen, welche an ihrem Ende in kolbenförmige

Individuen übergehen. Ganz charakteristisch tritt nun um diese Kolben (wobei unterdess die oben beschriebene Fibrinoidmasse erschienen ist) ein ein- bis dreifacher Ring grosser polynucleärer Lymphocyten auf: als Abgrenzung der Bakterienhaufen durch das Gewebe. Die Zellen dieses Ringes können dann wiederum coagulationsnekrotisch zerfallen, es folgt eine erneute Intensität des Bakterienwachsthums in feinen, spiralig verzweigten Fäden, an deren Ende dann wiederum die Kolben und wiederum der Leukocytenring erscheint. Dieser Process findet nun einen ersten Abschluss darin, dass, nach dem Erscheinen des zweiten oder eventuell auch dritten Leukocytenringes die Bakterienmassen central absterben, dass durch die Sterne Lymphocyten wandern, sich im Centrum mit Zerfallsmassen beladen, welche dann weiter verschleppt werden, wie die zahlreichen, mit verformten Bakterien, sowie saffraninophilen Kügelchen erfüllten Lymphocyten in dem ganzen Schwartengewebe zeigen; oder es folgt eine enger begrenzte Ausdehnung des Processes, bei welcher sich die Bakteriensterne oder auch Bakterienbatzen im Gewebe zum Theil ringartig häufen, worauf dann an dem zwischen ihnen gelegenen Gewebe weitere, gleich zu beschreibende Zerfallserscheinungen auftreten. Die letzte Variation ist diejenige, bei welcher sich nur ein einziger Leukocytenring um die Sternform bildet, dieser Ring rasch vernichtet wird, nun eine enorme diffuse Verbreitung der einzeln und in Häufchen auftretenden Bacillen in das Gewebe mit raschem Zerfall desselben folgt. — Um die oben genannten ringartigen Anhäufungen, sowie zwischen denselben sammeln sich wiederum Bildungszellen: es folgt die Umwandlung zu Epithelioidzellen, in denen Kernvermehrung erscheint; zugleich sind in dem jetzt ausgesprochenen Epithelioidzellknötchen Riesenzellen vorhanden und zwar ebenso, wie die Epithelioidzellen, dem Netzwerk des entstandenen Knötchens eingelagert; weiter kann entstehen, und zwar am ausgesprochensten bei den Timotheebacillen, centraler käsiger Zerfall, Lymphocyteneinwanderung, Anhäufung derselben in der Peripherie, ferner Erscheinen von Bildungszellen und Bindegewebszellen, theils in der Lymphoid-, theils in der nicht verkästen Epithelioidzone: kurz, das Bild des ächten typischen Tuberkels. Der

Käse gerade in den Timothee-Knötchen zeigt auch die für die tuberculöse Verkäsung charakteristische schwache Tingirbarkeit. Im Gegensatz dazu sind die bei Petri- und Rubner-Bacillen beobachteten Verkäsungen durch intensive Färbbarkeit ausgezeichnet, wie man sie im Beginn der Coagulationsnecrose an den befallenen Gewebselementen trifft. — Der Ausgang der drei geschilderten Variationen gestaltet sich ebenfalls verschieden: bei der ersten, den Sternen mit Leukocytenringen, ist der schon beschriebene centrale Zerfall der Bakteriensterne begleitet von einer wallartigen Anhäufung von meist kleinen Lymphocyten aussen um den Ring der polynucleären grossen Zellen, während wiederum diesen Lymphocytenwall eine Zone von Bindegewebszellen und Fasern umgiebt. In weiter vorgerückten Stadien ist dieses Knötchen lymphocytenarm geworden und verfällt immer mehr der bindegewebigen Umwandlung. Theile des centralen Bacillenheerdes dagegen bleiben, schlecht gefärbt, lange noch erhalten. — Bei dem 2. Entwickelungsmodus treten entweder Organisirungs- oder Zerfallserscheinungen in den Vordergrund: die Organisirungserscheinungen erfolgen wiederum, nach einer vorgängigen Erfüllung der Knötchen mit Lymphocyten, durch Anhäufung von Bildungszellen an der Peripherie, Hereinwandern derselben in das Knötchen, Umwandlung in Bindegewebszellen und Bindegewebsfasern, sowie Gefässbildung. Bei den Zerfallserscheinungen treten die Bakterien ausser in den Sternen in und zwischen den Zellen der Knötchen auf, es kommt zunächst zu einem Zusammensintern der Epithelioidzellen, namentlich aber auch der Lymphocyten, weiter zu Auflösung des Tuberkelgewebes in amorphe, schlecht färbbare Massen, zu Zusammenfliessen dieser Käseheerde; später erscheinen aber selbst an diesen Käseheerden, mehr oder weniger mächtig, zuerst Abkapselungsvorgänge und hierauf solche bindegewebiger Umwandlung mit gleichzeitigem Verschwinden, sowohl der Bakteriensterne, wie auch der freien Bakterienmassen. — Die 3. Variation besteht darin, dass auf die anfängliche Bacillensternbildung, und die bald folgende Entwickelung von aus Lymphoid- und Epithelioidzellen zusammengesetzten, schon mit Bacillen durchwucherten Knötchen, rasch ein käsiger Zerfall eintritt, dass es nur zu einer höchst geringen bindegewebigen Umwandlung der Schwarten-

massen kommt, während an den Knötchen überhaupt keine Organisirungsvorgänge zu Tage treten können: die Schwarten stellen hier später eine aus enormen Mengen von Lymphocyten und Bildungszellen mit massenhaft eingelagerten Bacillen bestehende, von Fibrinfäden durchzogene Formation dar, welche zuletzt sammt den Knötchen in grosse, bacillenreiche Käseheerde zerfällt.

Je nach der Pathogenität finden wir die oben besprochenen Erscheinungen ausgeprägt: bei Fischtuberculose kommt es kaum zur Bildung von Ring- oder Sternformen, spärlich zur Bildung von Knötchen, die aus einigen Epithelioidzellen als erster Ansammlung, später fast nur aus Lymphoidzellen zusammengesetzt erscheinten.

Bei Geflügeltuberculose erscheinen Sternformen mit Leukocytenringen und nachfolgender, schon etwas reichlicherer Knötchenbildung, theilweise auch mit centralen fibrinoiden Massen. Bei beiden Arten kommt es zu baldiger Abkapselung und Organisirung. Petri-Rabinowitsch-, Mist- und Rubner-Bacillen bilden eine Gruppe, in der es, namentlich bei Petri-Rabinowitsch, zu reichlicher Entwicklung von Sternformen, nach Zerfall der erst vorhandenen Epithelioidzellen zu Ring- und Lymphoidknötchenbildung kommt; dabei treten, ebenfalls bei Petri-Rabinowitsch sehr bald, Organisirungsvorgänge ein, während bei Rubner-Bacillen im späteren Verlauf auch dem typischen Tuberkel gleichende Bilder und allerdings nicht sehr ausgebreitete, der tuberculösen Verkäsung ähnliche Coagulationsnecrosen erscheinen, diese Vorgänge jedoch stets von bindegewebiger Umwandlung begleitet oder gefolgt sind.

Die Timothee-Bacillen sind diejenige Art, bei welcher in einem empfänglichen Peritoneum schon sehr bald auf die anfänglich vorhandenen Sternformen mit Ringen die Bildung eines ächten, verkästen, Riesenzellen-haltigen Tuberkels folgt; in einem weniger empfänglichen Peritoneum herrschen auch hier die Knötchenbildungen um Bakteriensterne mit Leukocytenringen vor. Die Koch'sche Tuberculose ist diejenige Species, bei der im ausgesprochensten Grade nach vorgängiger, kurzer Ringbildung um Bakteriensterne mit folgender Bildung von nicht Riesenzellen-haltigen Epithelioidknötchen, sowie geringen anfänglichen

weise auch noch später, Fetttröpfchenmassen in den geraden Canälchen, sonst jedoch keine Erkrankung.

Auffallend war das Verhalten der Milz. Dieselbe war (wie auch sonst [s. o.] vermerkt), mit Ausnahme der mit Geflügel-Tuberculose geimpften Meerschweinchen, namentlich auch bei der gleichzeitigen Einspritzung von Tuberculose und Butter, klein, nur die Trabekel etwas verdickt. Etwas merkwürdig verhielten sich Leber und Pancreas. In diesen beiden Organen kann es zu einer ausgedehnten albuminoiden Degeneration, welche dann, abgesehen von Fisch- und Geflügel-Tuberculose, namentlich an den randständigen Leberläppchen, überging in fettige Degeneration und secundäre Atrophie, wobei aber noch als ganz eigenthümlich eine förmlich heerdweise Einlagerung von Fetttröpfchen, und zwar vornehmlich im Pancreas oft ganze Läppchen einnehmend, hinzutrat.

Es erinnerten diese Bilder sehr an die Beschreibungen der Pancreas-Fettnekrose, bei welcher Borst neuerdings (als erster) Fettheerde in der Leber gesehen und beschrieben hat.

Die parenchymatösen Veränderungen der Organe scheinen bedingt im Allgemeinen durch Kachexie des gesammten Organismus in Folge der plastischen Peritonitis, an den Rändern durch directen Druck der Schwarten, bezw. Ernährungs-Störungen in Folge Thrombosirungen der Kapselgefässe..

Nachdem wir oben die Säure- und Alkohol-Festigkeit als das morphologische, die plastische Peritonitis als das pathologisch-anatomisch gleichartige dieser Bakteriengruppe hervorhoben, haben wir nun als histologisch gleichartigen Process hinzuzufügen: Das Peritoneum antwortet auf den Reiz, welchen die durch die Butter geschützten Bakterien setzen, mit einer Anfangs fibrinös-plastischen Entzündung, im Verlaufe deren es zu einer rasch durch fibrinoiden Zerfall zu Grunde gehenden Epidelioidzell-Anhäufung um die Bakterien kommt. Die Bacillen wachsen zunächst in der Form von Sternen mit ächten Verzweigungen, daneben in der vom klumpigen Batzen in diesen fibrinoiden Zerfallsmassen und zwar zuerst innerhalb eines Ringes polynucleärer Lymphocyten.

Je nach der Virulenz der Art schreitet das Wachsthum der

Bakterien fort und analog erfolgt eine proliferative Reaction des Gewebes in Form von Knötchen.

Die Knötchen werden, wiederum entsprechend der Virulenz, entweder schliesslich unter Vernichtung der Bakterien organisirt oder unter fortschreitendem Wachsthum der Bakterien verkäst.

Herrn Stabsarzt, Privatdocenten Dr. Dieudonné erlaube ich mir für die Anregung und die liebenswürdige Ueberlassung des Materials der Arbeit meinen ergebensten Dank zu sagen.

## Photographien.

No. 1. Petri-Rabinowitsch: Knötchen mit centralen Bacillenstern in fibrinoiden Massen, umgeben von einem dreifachen Ring polynucleärer Lymphocyten, einer Zone homogener Substanz, einem Wall von mononucleären Lymphocyten und einem Ring von Bindegewebsfasern und Kernen.

Leitz III + 4: verdoppelt = 220.

No. 2. Timothee: Verkäsender kleiner Tuberkel, aussen ein Ring von Bacillensternen mit noch theilweise erhaltenen Lymphocytenringen.

Leitz IV + 4: verdoppelt = 270.

No. 3. Timothee: typischer verkäster Tuberkel.

Leitz III + 4: verdoppelt 220.

No. 4. Rubner: Knötchen in Organisirung, von unten mitten beginnende Vascularisirung.

Leitz V + 7 = 770.

## Literatur.

Aramow: Ziegler's Beiträge, 23, 1.
Borrel: Ann. de l'Inst. Past. 1893, VII, 8 u. 1894, VIII, 2.
Borst: Verh. d. phys. med. Ges. zu Würzburg, 32, 2.
O. Falk: Dieses Archiv 139.
J. Mc. Farland: Intern. med. magaz. 1892, Nov.
H. Hammerl: Ziegler's Beiträge, 19.
Kochel: Dieses Archiv 143.
Krückmann: Dieses Archiv, 138, Suppl.
Ledouse-Lebard: Arch. de méd. expèrim. et d'anat. path. 1898. Mai, p. 337.
Leredde, ebenda, VII. 1. 1895.
Marchand: Ziegler's Beiträge, 4.
Muscatello: Dieses Archiv, 142.
Petri Arb. a. d. k. Gesundheitsamt, 14, 1898.
Schmaus und Albrecht: Dieses Archiv, 149.
J. Strauss: Revue de la tuberculose T. I. 1893.

Virchow: Dieses Archiv, 149.
Welker: Ziegler's Beiträge, 18.

Betreffs der übrigen, sämmtlich nach Original citirten (schon in anderen Publicationen mehrmals erwähnten) Autoren-Angaben sei auf „Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse u. s. w.", sowie die drei letzten Jahrgänge des C. B. f. Bakteriologie, der hygienischen Rundschau, der Zeitschrift für Hygiene und Infect.-Krankh. verwiesen.

# XVI.

## Eine neue Färbung der Neuroglia.

(Zugleich ein kleiner Beitrag zur Kenntniss der Natur von den Glia-Fasern.)

Von

Dr. K. Yamagiwa,

Prof. an der kaiserl. Jap. Universität zu Tokio.

(Hierzu Tafel VI.)

Für die Untersuchung bestimmter Elementarbestandtheile der Gewebe in der normalen Histologie wird die sog. elective Färbung unerlässlich sein. Zur Beobachtung pathologischer Objecte aber ist sie nicht immer vortheilhaft. Wir verlangen in der pathologischen Histologie vielmehr durch gewisse Färbung solche Präparate zu gewinnen, an welchen man alle Gewebsbestandtheile gleichzeitig und zwar womöglich verschieden gefärbt findet, sodass das gegenwärtige Verhältniss einzelner Bestandtheile der betreffenden Gewebe klar zu Tage tritt. Das gilt besonders für das Studium solcher Art an Geweben mit der complicirten Structur des Centralnervensystems.

An der Zahl der zur Untersuchung des pathologischen oder normalen Centralnervensystems bisher angewendeten Färbungsmethoden fühlt man wohl keinen Mangel. Sie sind reichlich zu nennen und sie haben auch alle ihre Vortheile, worauf

einzugehen aber nicht der Zweck meiner Darstellung ist. Ich will nur im Folgenden eine neue Färbungsmethode des Centralnervensystems kurz mittheilen, welche jene Anforderung, nehmlich dass alle Gewebsbestandtheile gleichzeitig und zwar verschieden gefärbt werden sollen, wie mir scheint, ungefähr erfüllen kann.

Wie ich zu dieser Färbung kam, das ist einfach ein Zufall. Im Sommer des Jahres 1897 habe ich bei einem Sectionsfall mit der klinischen Diagnose „Jackson'sche Epilepsie und Kakke" (aus der med. Klinik meines verehrten Collegen, Herrn Prof. K. Miura) ein Gliom des linken Thalamus opticus gefunden[1]). Nach der Section (8 Stunden post mortem) habe ich aus dem genannten Tumor, bzw. auch aus dessen Peripherie, viele dünne Scheibchen herausgeschnitten. Ein Theil von ihnen ist nach der Vorschrift von Weigert zur Gliafaserfärbung[2]) fixirt, und der andere in Müller'scher Flüssigkeit conservirt worden. Die Weigert'sche Färbung ist mir leider damals nicht gelungen. Dagegen die anderen in Müller'scher Flüssigkeit conservirten Scheibchen haben mir viel geleistet. Während der anfänglichen 5—6 Tage habe ich die Müller'sche Flüssigkeit täglich erneuert. Ich habe auch täglich durch das oftmalige Schütteln des Glases das Eindringen der Flüssigkeit von allen Seiten ins Gewebe befördert. Nach einem Monate ungefähr sind die Scheibchen aus der Müller'schen Flüssigkeit, ohne Ausspülen in Wasser, direct in absoluten Alcohol gelegt und nachgehärtet worden. Weiter sind aus den so vorbereiteten Scheibchen, wie gewöhnlich, Celloidinschnitte angefertigt worden — soweit also keine Neuigkeit. Diese Celloidinschnitte habe ich nun nach dem Princip der Axencylinderfärbung von Ströbe[3]) behandelt, nachdem ich die Schnitte vorher durch concentrirte alcoholische Eosinlösung etwa 12 Stunden lang gefärbt hatte. Die ganze Procedur ist also:

[1]) Diesen Fall hat Prof. K. Miura im IV. Bande (No. III) der „Mittheilungen aus der med. Facultät der kaiserl. Jap. Univ. zu Tokio" veröffentlicht.

[2]) Festschr. z. 50jähr. Jubil. d. ärztl. Vereins z. Frankfurt a. M. 1895.

[3]) Vgl. Ctblt. für Allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie, Bd. IX, No. 2.

I. Härtung der möglichst dünnen Scheibchen

a) in Müller'scher Flüssigkeit während eines Monats ungefähr (anfänglich, 5—6 Tage nach dem Einlegen, wird die Flüssigkeit täglich erneuert); dann kommen die Scheibchen
b) direct in absoluten Alcohol (ohne Ausspülen in Wasser) und bleiben mehrere Tage bis eine Woche darin (Alcohol täglich erneuert); weiter
c) Einbettung in Celloidin.

II. Färbung der Celloidinschnitte

a) in der gesättigten oder concentrirten alcoholischen Eosinlösung über 12 Stunden oder noch länger; dann
b) in der concentrirten wässerigen Anilinblaulösung 4 bis 6 Stunden;
c) Differenzirung in dem durch Einträufeln von 1 procent. Kalilösung schwach alkalisch gemachten verdünnten Alcohol. — Die tiefblau gefärbten Schnitte werden momentan oder allmählich röthlich-bräunlich je nach der Alkalescenz des Alcohols;
d) Auswaschen des alkalischen Alcohols in destillirtem Wasser;
e) Ausziehen des überschüssigen Anilinblau in verdünntem Alcohol. — Die Schnitte zeigen röthlichen Farbenton.
f) Entwässern in absolutem Alcohol;
g) Aufhellen in Origanumöl, worin die Schnitte wieder etwas blauer werden;
h) Einschliessen in Balsam.

Durch diese Färbung habe ich Präparate gewonnen, in welchen die Axencylinder tiefblau, Gliafasern und rothe Blutzellen dunkelroth, Markscheiden hellroth, Protoplasma der Gliazellen blassviolett (oder bläulich-röthlich), der Zellenleib der Ganglienzellen blassbläulich-grau (mit grünlich gefärbten Körnern beladen — Fig. 3), ihre dicken Fortsätze blassbläulich, Bindegewebsfasern, Adventitia und Intima der Gefässe himmelblau bis schwachgrünlich, Media bläulich-röthlich, weiter die Kernmembran aller Zellkerne bläulich, das Kernkörperchen der Ganglienzellen tiefviolett bis tiefblau,

dasjenige der Gliazellen auch bläulich, aber mit einer mehr röthlichen Nuance gefärbt werden.

Wie man sieht, der Kernpunkt in dieser Färbung liegt in der gleichzeitigen Constrastfärbung der Gliafasern (roth), des Protoplasma der Gliazellen (schwachviolett), des Axencylinders (tiefblau) und der Bindegewebsfasern (himmelblau-grünlich).

Seither habe ich einige Male frisches Gehirn (aus den Sectionen 2—3 Stunden post mortem) nach der genannten Methode behandelt. Die Färbung der Schnitte ist zwar nicht ganz so hübsch ausgefallen, wie bei den erwähnten Gliompräparaten. Aber die zuletzt genannte Contrastfärbung war deutlich genug.

Dagegen ist die Färbung an Schnitten aus vielen als Ganzes in Müller'scher Flüssigkeit aufbewahrten, in Wasser ausgespülten (auch nicht so frischen) Gehirnen nie gelungen. Ebenso nehmen die Gliafasern in den lange im Alcohol aufbewahrten Schnitten aus dem richtig gehärteten Stücke selbst die Eosinfarbe nicht an. Ferner lässt sich die Randschicht der Schnitte immer besser färben, als die innere Partie, worüber Mallory auch bei der Mittheilung seiner Färbungsmethode geklagt hatte[1]). Man wird gewiss noch viele Mängel in meiner Färbung herausfinden können, mit welcher auch ich selber noch nicht zufrieden bin. Jedoch, wenn das Material frisch ist und in möglichst dünnen Scheibchen richtig gehärtet wird, gelingt die Färbung selbst ganz sicher und constant. Die gut gefärbten Präparate verblassen nicht leicht. So besitze ich Präparate, welche ich im Herbst vorvorigen Jahres angefertigt habe, und in welchen man jetzt nach zwei Jahren alle Elemente noch ganz deutlich gefärbt findet.

Die Brauchbarkeit meiner Methode sollte eigentlich vor der Publication auch schon am Rückenmark und Augengliom u. s. w. geprüft werden, was mir Mangel an geeignetem, frischen Material nicht gestattete. Auch inzwischen verschiedentlich gestört, musste ich meine Arbeit zur Vervollkommnung der Methode öfters unterbrechen.

[1]) Vgl. Ctblt. für Allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie, Bd. VI, No. 19.

Bekanntlich hat Virchow vor nunmehr 46 Jahren die eigenartige interstitielle Bindesubstanz im Centralnervensystem zum Unterschiede von interstitiellem Bindegewebe in anderen Geweben als Neuroglia bezeichnet und er hat auch diejenige Neubildung, welche aus der Neuroglia hervorgeht, Gliom genannt[1]). Seitdem haben sich viele Forscher bemüht, durch verschiedene Methoden die Natur der Neuroglia näher zu charakterisiren ohne dass sie jedoch bis zum jetzigen Augenblick ganz aufgeklärt worden ist. Man streitet besonders über das Verhältniss der Gliafasern zu den Gliazellen. Auf der einen Seite behauptet man im Besitz der Silberpräparate nach Golgi[2]), Gliafasern seien Fortsätze der Gliazellen, dagegen lässt Weigert, gestützt auf die nach seiner neuen Gliafaserfärbung erhaltenen Präparate, mit Ranvier, Gliafasern von den Gliazellen vollkommen differenzirte, faserige Intercellularsubstanz sein[3]).

Sind meine Gliompräparate im Stande, die betreffende Frage etwas aufzuklären?

Wenn ich nach der Untersuchung meiner Präparate schliesse, so liefern die Gliazellen im ausgewachsenen Centralnervensystem Stützpunkte für die Gliafasern, welche eben nichts Anderes sind als die differenzirten, peripherischen Theile der Gliazellen, deren Zellenleib nicht etwa durch eine besondere Membran ringsum scharf begrenzt ist.

Rothgefärbte Gliafasern von verschiedener Stärke berühren einmal in ihrem Verlaufe eine Seite des Leibes der Gliazellen (Fig. 4), fassen ein andermal dreieckig gestaltete Gliazellen zwischen sich (Fig. 2—5). Bald schalten sich kleinere Gliazellen da zwischen den Gliafasern ein, wo die letzteren an einanderliegen (Fig. 6—7), bald werden grössere Gliazellen vielfach durch die Convexseite der kometenbahnartig umbiegenden Gliafasern begrenzt (Astrocyten. Fig. 8). Entweder sieht man feine, rothe Punkte als Querschnitte der feinen Gliafasern in der peripherischen Schicht

[1]) Dies. Arch., Bd. VI. u. VIII; Cellularpathologie, III. Aufl.; Geschwülste II.

[2]) Unters. über d. feineren Bau d. centr. u. periph. Nervens., Jena 1894: Kölliker, Handb. d. Gewebelehre 1896, II.

[3]) a. a. O.

des Zellenleibes (Fig. 12), oder werden Zellcomplexe wahrgenommen, welche verschiedentlich von den Fasern begrenzt sind (Fig. 9).

Die genannten Bilder lassen keinen Zweifel mehr darüber bestehen, dass die Gliafasern differenzirte Intercellularsubstanz darstellen, welche aber nicht ganz oder nicht überall von den Zellen getrennt sind. Einige Bedenken zu dieser Behauptung rufen dabei jene dicken, gewöhnlich kurzen Fortsätze hervor, welche wirklich als die Fortsetzung des Zellleibes sich an die Gefässwand heranbegeben und da konische Verbreiterung zeigen. Dass ein solcher oft beschriebener Conus an einem Ende der Gliafasern wirklich existirt, ist nicht zu leugnen. Nach der Färbung von Weigert kommt dieser Conus nicht zum Vorschein, aber Silberbilder und auch meine Präparate zeigen ihn deutlich. Nur in meinen Präparaten werden jene dicken Fortsätze nicht mitsammt dem Zellenleib gleichmässig verschwärzt, wie im Golgi'schen Präparate. Das dünnere Mittelstück der dicken Fortsätze und die seitlichen Theile sind, wie andere Gliafasern, roth gefärbt und faserig, während sie am Zellleib dicker sind, gegen den Zellenleib allmählich den blassviolettbläulichen Farbenton des Zellprotoplasma annehmen, und die innere Schicht zwischen den seitlichen rothen Partien des Conus an der Gefässwand ebenso, wie das Zellprotoplasma, blassviolett gefärbt wird (Fig. 10). Selbst in diesem Falle haben also die Fortsätze auch zum grössten Theil einen anderen Charakter als das Zellprotoplasma bekommen, wenngleich ihre Natur als Zellenfortsatz noch erhalten bleibt. Wie es mir scheint, geht diese Fortsatznatur umsomehr verloren, je länger solche Fortsätze werden. Die letztere Art findet man unter den radiär um die Gefässwand angeordneten Fasern immer zahlreich (Fig. 2, 1) Ihr Mittelstück besteht aus zwei parallel neben einander verlaufenden rothen Fasern, welche, an einem Ende die beiden Seiten kleiner Gliazellen berührend, weiter auseinandergehen, während sie an der Gefässwand, konisch verbreitert, eine schon mehr röthlich und faserig aussehende Masse zwischen sich fassen.

Bemerkenswerth ist ferner, dass im Allgemeinen das Protoplasma kleinerer Gliazellen oder der fast allseitig von den Gliafasern berührten Gliazellen mehr röthlichgefärbt wird, während

das Protoplasma der grösseren und der riesiggrossen mehrkernigen Gliazellen im faserarmen, zellenreichen Theile des Glioms mehr einfach bläulich gefärbt wird. Diese riesiggrossen Zellen von verschiedenster Gestalt (Fig. 10—12) sind gewöhnlich mit vielen randständigen, ovalen oder ellipsoiden Kernen, manchmal mit bandartigen Fortsätzen versehen. Die peripherische Schicht solcher Zellen schickt oft gegen die Umgebung feine büschelartige protoplasmatische Fortsätze, oder sie beherbergt Gliafasern oder auch restirende Nervenfasern (Fig. 12), so dass es manchmal scheint, als ob der Leib solcher Zellen irgendwelche Lücken in der Umgebung ausfülle.

Unter solchen hypertrophischen Gliazellen giebt es viele, welche jenen oben beschriebenen dicken, kurzen Fortsatz an die Gefässwand schicken. In den zellreichen Theilen meines Glioms sind also Riesenzellen und auch grosse Astrocyten ziemlich häufig angetroffen worden. An keinen von ihnen habe ich jedoch eine Aehnlichkeit mit den Ganglienzellen gefunden, welche auch in meinem Gliome als die noch erhaltenen, präexistirenden (Fig. 3) vorgefunden worden sind.

Nach meiner Färbung konnte ich also auch, wie Weigert nach seiner Methode, constatiren, dass die Affinität der Gliafasern für den Farbstoff (in meinem Fall für Eosin) nach der bestimmten Behandlung anders oder stärker ist, als die des Protoplasma der Gliazellen. Dieses verschiedene Verhalten der Gliafasern gegen Farbstoff beweist genügend, dass sie differenzirte Gebilde sind, wenn sie auch noch irgendwo an das Protoplasma sich anlehnen. Dass sie aber Producte vom Protoplasma der Gliazellen sind, dafür sprechen auch im ausgewachsenen Gehirn jene dicken, kurzen Fortsätze gegen die Gefässwand.

Diesmal kann ich nicht auf weitere Fragen eingehen. Später hoffe ich, noch einmal über die Natur der Neuroglia ausführlicher sprechen zu können, wenn ich mit meiner weiter zu verbessernden Methode mehr Material untersucht haben werde.

Tokio, am 16. November 1899.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI.

Fig. 1. Ein dem III Ventrikel zugekehrter Theil des l. Thalamus opticus, der Peripherie des Tumors entsprechend. Vergrösserung: Zeiss-Apochromat, Ocular 2, homogene Immersion 0,2 mm.

Fig. 2 u. 3. Vergrösserung: wie bei Fig. 1.

Fig. 4—12. Vergrösserung: Zeiss-Apochromat, Ocular 6, homogene Immersion 0,2 mm.

Sonstige Erklärungen siehe im Text.

# XVII.

# Ueber die Herkunft des Fibrins und die Entstehung von Verwachsungen bei acuter adhäsiver Entzündung seröser Häute.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Erlangen.)

Von

Dr. med. R. Heinz, Privatdocenten.

(Hierzu Tafel VII.)

In der Jodlösung (Jodtinctur oder Lugol'scher Lösung) ist ein Mittel gegeben, mit dem wir typische adhäsive Entzündung hervorzurufen vermögen. In einer früheren Arbeit[1]) habe ich die Folgen der Jod-Einspritzung in die Pleura-, bzw. in die Peritonaealhöhle beschrieben. Wir finden 48 St. nach Injection einer 2procent. Jod-Jodnatriumlösung die Pleura bedeckt von typischen Fibrin-Auflagerungen, während in der Peritonaealhöhle zahlreiche Darmschlingen zu einem unentwirrbaren Packet fest verwachsen sind. Im Folgenden sollen die feineren histologischen Vorgänge, die bei der Entstehung der Fibrin-Membranen und bei der Verwachsung seröser Häute statthaben, näher beschrieben werden.

[1]) Ueber Jod und Jod-Verbindungen. Dieses Archiv, Bd. 151, S. 45.

## I. Die Entstehung der Fibrin-Auflagerungen auf der Pleura.

Die Frage nach der Abstammung des Fibrins in den Fibrin-Auflagerungen der serösen Häute ist in der letzten Zeit eifrig discutirt worden. Es stehen sich hiebei zwei Ansichten mehr oder minder diametral gegenüber. Nach der einen entstehen die Fibrin-Auflagerungen durch Exsudation plasmatischer Flüssigkeit aus den oberflächlichen Gefässen und durch „fibrinöse Gerinnung" des Exsudates; nach der anderen stellt das Fibrin umgewandeltes Gewebe dar, — geht durch „fibrinoide Degeneration" aus den aufgelockerten und gequollenen obersten Serosa-Schichten hervor. Diese Ansicht wird hauptsächlich von Neumann[1]) und Grawitz[2]) verfochten, während jene namentlich durch Marchand[3]) und Ziegler[4]) vertreten wird. Eine vermittelnde Stellung nimmt Orth ein, der bei acuter seröser Entzündung die Fibrin-Auflagerungen durch fibrinöse Exsudation entstehen lässt, für chronisch entzündliche, z. B. tuberculöse Processe aber die Möglichkeit der Umformung degenerirender, sich loslösender Gewebsschichten in fibrinoide Auflagerungen zugiebt[5]).

Für die letztere Ansicht werden folgende Gründe geltend gemacht:

1. Wäre die Fibrin-Membran durch fibrinöse Exsudation aus den Gefässen entstanden, so müsste das Serosa-Epithel sich unter ihr vorfinden. Eine Anzahl von Autoren giebt aber an, dass unter

[1]) Neumann: Zur Kenntniss der fibrinoiden Degeneration des Bindegewebes bei Entzündungen. Dieses Archiv, Bd. 144, S. 201. Derselbe: Fibrinoide Degeneration und fibrinöse Exsudation. Dieses Archiv, Bd. 146, S. 201.

[2]) Die Arbeiten von Grawitz und seinen Schülern finden sich citirt bei Neumann: Dieses Archiv, Bd. 144, S. 201 ff. Vgl. auch die Referate von Grawitz in Virchow-Hirsch' Jahresbericht 1896, I, S. 218 u. 1897, I, S. 229.

[3]) Marchand: Zur Kenntniss der fibrinösen Exsudation bei Entzündungen. Dieses Archiv, Bd. 145, S. 279.

[4]) Ziegler: Ueber fibrinöse Entzündung der serösen Häute: Ziegler's Beiträge, Bd. 21, S. 227.

[5]) Orth: Ueber die Fibrinbildung an serösen und Schleimhäuten. Kgl. Ges. d. Wiss. Göttingen 1896, Heft 3. Vgl. auch Apel: Ueber die Herkunft des Fibrins auf serösen Häuten. Inaug.-Diss. Göttingen 1895.

der Fibrin-Membran das Endothel verschwunden sei. Andererseits beschreibt Neumann Fälle, in denen die äussere Fläche der Fibrinschichicht mit Serosa-Epithel überzogen erschien. Dies beweise, dass die darunter befindlichen Schichten der Serosa zugehörig, die Fibrin-Membran also fibrinoid degenerirtes Serosa-Gewebe sei. — Nun sind aber von anderen Autoren auch unter der Fibrinschicht fortlaufende Reihen von Endothelzellen gesehen worden. Dies erklärt Neumann so, dass jene Endothelzellen nicht Serosa-Epithel gewesen seien, sondern dass die Lostrennung des fibrinoid-degenerirten Gewebes längs einer praeformirten Lymphspalte erfolgt sei, und dass jene Endothelzellen die Auskleidung dieser Lymphspalte darstellten.

2. Während die Fibrin-Auflagerungen, nach den gewöhnlichen Färbungs-Methoden gefärbt, sich im Allgemeinen deutlich von dem darunter befindlichen Gewebe abheben, lassen sich nach Neumann bei Anwendung specifischer Färbungen Uebergänge von Bindegewebe in Fibrin nachweisen. Neumann bediente sich hauptsächlich der Picrocarmin-Färbung, durch welche Fibrin gelb und Bindegewebe roth gefärbt wird: er giebt Stellen wieder, an denen rothe und gelbe Partien direct in einander übergehen.

3. Eine durch „fibrinöse Exsudation" entstandene Fibrin-Membran dürfte, neben Fibrinfasern, -balken- und -netzen, von körperlichen Elementen nur Leukocyten und allenfalls Erythrocyten enthalten. Nun findet man aber nach Grawitz bei frischer Untersuchung von Fibrin-Auflagerungen, bzw. nach Zusatz von Essigsäure, neben Serosa-Epithelien mit grossen bläschenförmigem Kern, spindel- oder stäbchenförmige Kerne, die sicher keine Leukocyten-Kerne sind, sondern zweifellos Bindegewebs-Zellen zugehören. Solche Bindegewebs-Kerne könnten sich unmöglich in einem fibrinösen Exsudat, sondern nur in fibrinoid degenerirtem Bindegewebe finden.

Die bisherigen Beobachtungen wurden sämmtlich an Leichenmaterial angestellt. Dies schliesst von vornherein einige Nachtheile in sich: Das Material kommt fast nie in frischem Zustande zur Beobachtung; dies ist aber für den Nachweis zelliger Gebilde, sowie für die Anstellung gewisser Reactionen, z. B. der Versilberung von Endothel-Grenzen, dringend erforderlich. Ferner

findet man nicht allzuhäufig Fälle reiner, uncomplicirter, adhäsiver Entzündung. Vor Allem hat man immer nur ein bestimmtes Stadium der Erkrankung vor sich; man kann den Process nicht in allen seinen Stadien von Anfang bis zu Ende verfolgen. Allen diesen Nachtheilen entgeht man durch das Experiment am Thier.

Injicirt man einem Kaninchen 1 ccm 2procent. Jod-Jodnatriumlösung in den Pleura-Raum, so findet man nach 48 St. die Lungen-Oberfläche bedeckt von Fibrin-Auflagerungen[1]).

Diese Auflagerungen bestehen aus Fibrin, und zwar aus typischem Exsudatfibrin. Dies ist schon makroskopisch deutlich zu erkennen. Die Grenze zwischen Pleura und Fibrinschicht ist eine absolut scharfe; in der Fibrinschicht ist nichts von Gewebsbau zu erkennen. Mikroskopisch zeigt sich dieselbe zusammengesetzt aus einem Netzwerk feinster Fasern. Wo körperliche Elemente (rothe oder weisse Blutkörperchen) der Fibrinschicht eingelagert sind, gehen von der Oberfläche derselben strahlenförmig Fasern nach allen Seiten aus. Diese verzweigen sich und verbinden sich netzförmig mit einander. In den Knotenpunkten des Netzes finden varicöse Verdickungen statt; das Netzwerk sieht wie bestäubt aus (vgl. Fig. 1). Es ist genau dasselbe Bild, das bei Gerinnung eines Tröpfchens von Blut, bzw. von Plasma entsteht. Es kann also hier kein Zweifel bestehen, dass das Fibrin durch Exsudation aus den Gefässen und durch nachträgliche Gerinnung des Exsudates entstanden ist.

Das Pleura-Epithel zeigt folgendes Verhalten: in den meisten Fällen findet man weder oberhalb noch unterhalb der Fibrinschicht einen fortlaufenden Endothel-Ueberzug. Das Serosa-Epithel ist also durch die schädigende Einwirkung der Jodlösung oder durch den, durch dieselbe erzeugten, Exsudat-Strom abgestossen worden. Wenn man aber eine grosse Anzahl von Präparten von verschiedenen Stellen durchsucht, so kann man genügend Stellen finden, an denen das Pleura-Epithel erhalten ist und in Form einer fortlaufenden Reihe schmaler, langgestreckter Kerne unter der Fibrinschicht verläuft. Hier hat also die Exsudatien durch die Epithelschicht hindurch stattgefunden. — Andererseits finden sich, — wenn auch viel seltener, — Stellen, an denen die

[1]) Vgl. Heinz: Ueber Jod und Jodverbindungen. Dieses Archiv, Bd. 151, S. 45.

Fibrin-Membran nach aussen von einer zusammenhängenden Reihe von Endothelzellen bedeckt ist. Jedoch sind dies nur Ausnahmen; auch findet sich der Endothel-Ueberzug nie auf weiten Flächen, sondern immer nur auf kurze Strecken der Fibrin-Membran fetzenartig aufgelagert. In solchen Fällen ist eine Reihe von Endothelzellen durch den Exsudatstrom abgehoben worden und an der Oberfläche der sich bildenden Membran haften geblieben.

Das auf der Pleura-Oberfläche abgelagerte Fibrin stammt aus den Gefässen der Pleura, bezw. der peripherischsten Lungentheile. Der Exsudat-Strom muss, aus diesen kommend, das Lungen- und Pleura-Gewebe durchströmen. Das Exsudat vermag, sowie es die Gefässe verlassen hat, zu gerinnen, nnd zwar nicht nur auf der freien Pleura-Oberfläche, sondern auch im Gewebe selbst. Durch specifische Färbungs-Reactionen ist es in den letzteren nachzuweisen. Bei in Flemming'scher Flüssigkeit fixirten Präparaten z. B. wird durch Saffranin die ganze äussere Zone des Lungengewebes und die Pleura braun gefärbt. Bei sehr dünnen Schnitten erkennt man, dass ein sehr dichtes Netzwerk feiner Fasern in das Gewebe eingelagert ist. Bei dickeren Schnitten sind die einzelnen Fasern nicht zu erkennen und das ganze Gewebe sieht wie mit scholligen Massen erfüllt aus. Dadurch ist auch die Annahme der fibrinoiden Umwandlung des Gewebes entstanden. Das Gewebe ist aber nicht fibrinoid degenerirt, sondern — bald unter Erhaltung, bald unter Verdeckung der eigenen Structur, — mit einem dichten Fibrinnetz imprägnirt.

Nach dem Gesagten liegen die Verhältnisse bei der Fibrin-Bildung auf der Pleura-Oberfläche durch Injection von Jodlösung sehr klar und einfach. Sie werden aber complicirt durch einen Befund, der mit der Exsudations-Theorie scheinbar nicht in Einklang zu bringen ist. Betrachtet man nehmlich eine Reihe von Schnitten durch die oberflächlichen Lungen-Partien, die Pleura und die daraufsitzende Fibrin-Membran, so sieht man hier und da, theils makroskopisch, theils mit der Lupe erkennbar, in der durchsichtigen Zone des (mit Pikrinsäure) gefärbten Fibrins dunklere, undurchsichtige Stellen, die sich bald mitten in der Fibrinschicht, bald an der freien Oberfläche, bald nahe an der Pleura selbst, finden. Betrachtet man eine solche Stelle mikro-

skopisch, so findet man nichts von den typischen Fibrinfasern, vielmehr sieht man neben Leukocyten und häufig auch Pleura-Epithelzellen ovale oder spindelförmige Kerne, die allem Anschein nach zu Bindegewebszellen gehören, ferner faseriges Gewebe, und sogar typische elastische Fasern, — Gewebselemente, deren Vorkommen mitten in der Fibrinschicht uns vorläufig unerklärlich erscheint (s. Figur 2). Wir werden an die Aeusserung von Grawitz erinnert, dass in den Fibrin-Membranen sich mittels Essigsäure Reihen von Bindegewebs-Kernen nachweisen lassen. Auch in einer älteren, an sorgfältigen Beobachtungen reichen Arbeit von J. Meyer[1]) wird über das Vorkommen ähnlicher Gebilde, „spindel- und sternförmiger Zellen und stäbchenförmiger Kerne" in künstlich hervorgerufenen Fibrin-Auflagerungen berichtet. — Es fragt sich: wo stammen diese Gebilde her? und wie gelangen sie in die Fibrinschicht? Handelt es sich hier doch um fibrinoid degenerirtes Gewebe? und verlaufen beide Vorgänge, fibrinöse Exsudation und fibrinoide Degeneration, neben einander?

Zur Entscheidung dieser Frage wurde einer Anzahl von Thieren je ½ ccm einer 1 pCt. Jod- Jodnatriumlösung in den Pleura-Raum injicirt, und dieselben nach 6, 12, 18, 24, 36 u. s. w. Stunden getödtet und sofort untersucht. — Die Untersuchung ergab Folgendes:

Sechs Stunden nach der Injection der Jodlösung findet man im Pleura-Raum eine reichliche Menge gelber, bezw. schwach röthlicher Flüssigkeit, die, herausgelassen, rasch gerinnt. Nach 12 Stunden ist die Menge des Exsudates im Pleuralraum vergrössert; dasselbe hat gallertartige Consistenz und erstarrt, in ein Schälchen gegossen, fast momentan. Nach 18 Stunden findet sich die Exsudat-Masse im Pleura-Raum selbst bereits geronnen und der Pleura-Wand lose anhaftend. Sie verfestigt sich immer mehr, wobei sie an Volumen abnimmt, und bedeckt schliesslich — (nach 24—36 Stunden) — als 1—2 mm dicke, durchscheinende Schicht die unteren Abschnitte der Lungen-Oberfläche. Betrachtet man nun die in ein Schälchen entleerten und geronnenen Exsudat-Massen von der 6., 12, oder 18. Stunde, so

[1]) J. Meyer: Ueber die Neubildnng von Blutgefässen im plastischen Exsudat. Charité Annalen IV. 1853.

erkennt man in der vollständig durchsichtigen, gelblichen Gallert opake, weissliche Krümel, Fäden, Fetzen und Membranen. Dieselben fanden sich in jeder einzelnen Probe, und zwar in späteren Stadien in zunehmender Menge. Sie wurden herausgefischt, und frisch, z. Th. ohne jeden Zusatz, z. Th. nach Behandlung mit verschiedenen Reagentien (Formol, Osmiumsäure, Argentum nitricum u. s. w.) untersucht. Sie zeigten sich auf den ersten Blick zusammengesetzt aus Gewebs-Bestandtheilen: (s. Figur 3). Vor Allem fanden sich massenhaft grosse, plattenförmige Zellen mit grossem, bläschenförmigem Kern. Der Leib der Zellen war hell; er zeigte, namentlich um den Kern herum, feine Körnchen, ausserdem aber eine Anzahl stark lichtbrechender kleiner Körner und Kugeln, die in Essigsäure sich nicht lösten, sich also als Fett erwiesen. Die grossen Kerne waren rund oder oval. Sie zeigten eine deutliche Kernmembram, sowie meist zwei grosse, deutlich hervortretende Nucleolen. Diese Zellen waren zweifellos Endothelzellen der Serosa. Dies wurde durch directen Vergleich mit, durch Abstreichen von einer gesunden Lunge gewonnenem, normalem Pleura-Epithel festgestellt. Dasselbe zeigte sich mit den eben beschriebenen Zellformen vollständig übereinstimmend. Die letzteren erwiesen sich auch noch dadurch als Endothelien, dass die Kittsubstanz zwischen den Zellen durch Argentum nitricum braun gefärbt wurde. — Ausser den Endothel-Zellen waren in den erwähnten weisslichen Membranen noch andere Elemente enthalten. Es fanden sich nehmlich langgestreckte, spindelförmige oder sternförmige Zellen mit länglich-ovalem Kern. Dieselben lagerten parallel verlaufenden oder sich kreuzenden Faserzügen an. Auf Essigsäure-Zusatz quollen diese Fasern auf, der Zellleib wurde durchsichtig, und der Kern trat als spindel- oder stäbchenförmiges Gebilde deutlich hervor: darnach handelte es sich um Bindegewebszellen und Bindegewebsfasern. Als drittes Element fanden sich kurze, spiralig gewundene, elastische Fasern. Bindegewebe und elastische Fasern erwiesen sich als identisch mit den, von der normalen Pleura durch Zerzupfen gewonnenen, Gewebstheilen. Wir haben also in jenen membran-artigen Fetzen sämmtliche Bestandtheile der Pleura wiedergefunden: in der That stellen dieselben abgestossene Theile der Pleura dar. Diese Abstossung ist eine

weit verbreitete; — andererseits ist sie eine durchaus oberflächliche, sehr wenig tiefgehende. Denn nach Abzug der auflagernden Fibrin-Membran erscheint die Pleura-Oberfläche kaum verändert. An manchen Stellen allerdings erweist sich die Oberfläche nicht matt, wie normal, sondern glänzend, wie abgeschürft. An solchen Stellen findet auch im Allgemeinen ein festeres Anhaften der Fibrin-Membran statt. Offenbar hat hier ein etwas tiefer gehender und ausgedehnter Gewebsverlust stattgefunden. Im Allgemeinen sind aber die Ablösungen klein, durchaus oberflächlich und makroskopisch nicht wahrzunehmen.

Die Abstossung oberflächlichster Pleura-Theile erklärt das Vorkommen von Bindegewebs-Bestandtheilen inmitten der Fibrin-Auflagerungen. Dieselben sind nach unseren Experimenten zufällige Gewebs-Einlagerungen in dem typischen Exsudat-Fibrin und haben zu der Entstehung der Fibrin-Membran durchaus keine Beziehung.

Die Abstossung oberflächlicher Pleura-Theile nimmt, wie oben bemerkt, im weiteren Verlauf immer mehr zu. Mit der Abstossung geht aber in der Folge eine vermehrte Neubildung Hand in Hand. Nach 6 bis 8 Tagen hat die Vermehrung der Pleura-Bestandtheile so zugenommen, dass ein „Cor villosum"-ähnlicher Zustand entsteht. Die Pleura ist stark verdickt, ihre Oberfläche grau und undurchsichtig. Zapfen und Stränge mannigfaltigster Gestalt, die sich mehrfach verzweigen können, gehen von ihr aus und bedecken sie als dichte Zotten. Einzelne breitere Stränge gehen von der Lungen-Pleura hinüber zur Pleura parietalis und bewirken Verwachsungen beider. Praedilectionsstellen für diese nie flächenhaften, sondern strang- und band-artigen, Verwachsungen scheinen die Lungenspitze und die Umgebung des unteren scharfen Lungenrandes zu sein. Aber auch zwischen den einzelnen Lungenlappen finden Verwachsungen statt, und zwar ebenfalls nicht flächen-, sondern bandartige. Bei mikroskopischer Untersuchung zeigen die grösseren Zotten ein Stroma von faserigem Bindegewebe, in welchem Blutgefässe eingebettet liegen. Die jüngeren Zotten führen in ihrem Innern eine Art von Schleimgewebe: junges Bindegewebe. Diese Zotten dürften ein geeignetes Object für das Studium der Entstehung von Bindegewebe und Bildung von

Blutgefässen abgeben. — Ganz besonders vermehrungsfähig erweist sich das Pleura-Epithel. Es bedeckt in mehrschichtigen Reihen Pleura und Zotten. Die Zellen zeigen eine etwas geringere Grösse, als das normale Pleura-Epithel. Der Kern ist gross, bläschenförmig; er nimmt einen grösseren Raum-Antheil im Verhältniss zur ganzen Zelle ein. Der Zellleib zeigt dichtere Granulirung; die Fetttröpfchen fehlen. Versilberung macht die Kittleisten zwischen den Endothelien deutlich. In zahlreichen Zellen finden sich Kerntheilungs-Figuren.

Wir sehen also den Elementen der Pleura eine ungemein starke Vermehrungs-Fähigkeit innewohnen. Die durch die Jod-Injection angeregten Wucherungs-Vorgänge bleiben aber nicht auf die Pleura beschränkt, sondern erstrecken sich auch auf die darunter befindlichen Lungentheile. In diesen beobachten wir eine ganz merkwürdige Veränderung: das bindegewebige Stroma zwischen den Alovolen nimmt zu; gleichzeitig wuchert das Alovolar-Epithel, wobei es sich in ein regelmässig cubisches, ja selbst cylindrisches Epithel umwandelt. Das Lungengewebe macht dann ganz den Eindruck eines acinösen Drüsengewebes (s. Fig. 4). Solche Veränderungen fanden sich namentlich da, wo grössere Zotten und Stränge von der Pleura ausgehen, daher namentlich an der Lungenspitze und an den unteren scharfen Rändern der einzelnen Lungenlappen. Aehnliche atypische Gefäss-Wucherung finden wir auch sonst, z. B. bei chronischen Entzündungen der Lunge; jedoch tritt sie als Folge von Jod-Injection viel reiner auf, indem das Bild nicht durch starke Leukocyten-Auswanderung oder andere entzündliche Gewebs-Veränderungen getrübt ist.

## II. Die Entstehung von Darm-Verwachsungen.

Als Folge von Jod-Injection in die Peritonaealhöhle erhält man einerseits Fibrin-Auflagerung, andererseits ausgedehnte Verwachsung der Därme[1]). Die Darm-Serosa verhält sich bezüglich der Fibrin-Bildung etwas anders, als die Pleura. Wir finden auf der Oberfläche der Därme typisches Exsudat-Fibrin, durch Untersuchung im frischen Zustand, wie nach Härtung und specifischer Färbung als solches erkennbar. Dasselbe bildet eine oft nur

[1]) Vgl. meine oben citirte Arbeit. Dieses Archiv, Bd. 155, S. 45.

spinnenwebig-dünne Schicht, die sich leicht von der Darm-Oberfläche wegwischen lässt. Nur in den Rinnen und Winkeln zwischen den verklebten Darmrohren ist es in grösseren Massen angesammelt und haftet hier auch fester an. Unter dieser Schicht von Exsudat-Fibrin findet man nun nicht normale Serosa; dieselbe scheint vielmehr eine weisslich-trübe, opake Membran zu tragen.

Man könnte dieselbe für eine Gerinnungs-Membran halten und mit den Fibrin-Auflagerungen auf der Pleura in Parallele setzen. Diese scheinbare Membran ist aber keineswegs Fibrin, sondern in eigenthümlicher Weise verändertes Serosa-Gewebe. Sie zeigt nehmlich hyalines Aussehen; auf dem Querschnitt erscheint sie als ein hyalines Band, das von der Muskelschicht durch lockeres, mit Leukocyten durchsetztes Bindegewebe getrennt ist. Bei stärkerer Vergrösserung erkennt man parallel angeordnete Reihen von spindelförmigen Kernen, ferner Bindegewebsfasern und elastische Fasern. Es liegen also keine Fibrin-Auflagerungen vor; jene hyalinen Bänder stellen vielmehr in eigenartiger Umwandlung begriffene Serosa-Schichten dar. Es ist offenbar dasselbe Verhalten, wie es Borst nach Injection von Jodlösung in die Peritonaealhöhle bei Meerschweinchen beschreibt[1]). Borst nimmt diese Veränderungen als fibrinoide Degeneration im Sinne Neumann's in Anspruch; ich möchte sie nach dem Eindrucke, den jene Gebilde unter dem Mikroskop machen (vergleiche auch die Abbildungen 1 und 2 bei Borst, a. a. O.), als hyaline Degeneration bezeichnen, und ich befinde mich damit in Uebereinstimmung mit Ziegler, der analoge Bildungen beschreibt und sie durch die differenzirende van Gieson'sche Färbung charakterisirt[2]). — Die Genese dieser Bildungen hat man sich wohl folgendermaassen vorzustellen: die äussersten Serosa-Schichten sind von einem entzündlichen Reiz getroffen; sie werden gleichzeitig durch einen von den tiefer liegenden Gefässen ausgehenden Exsudat-Strom durchsetzt: dadurch entsteht jene eigenthümliche „hyaline" Degeneration, also durch einen

[1]) Borst: Das Verhalten der Endothelien bei der acuten und chronischen Entzündung. Verhandlungen d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg, Bd. 34, S. 1.

[2]) Ziegler's Beiträge, Bd. XXI, S. 227.

ähnlichen Process, wie ihn Weigert für die Entstehung der Coagulations-Nekrose in Anspruch nimmt.

Um die Entstehung der Darm-Verwachsungen zu studiren, wurden einer Anzahl von Kaninchen je 2 ccm. einer 1 pCt. Jodjodnatrium-Lösung in die Peritonaealhöhle injicirt, und nach 6, 12, 18, 24, 36 u. s. w. Stunden untersucht. — Ueber die Verwachsung seröser Membranen hat Graser Untersuchungen angestellt[1]). Er presste (bei Hunden) die Flächen der Serosa parietalis in einer emporgehobenen Hautfalte durch „Bleiplattennaht" zusammen. Seine Vermuthung war, dass die Endothelzellen die erste Vereinigung bewirken würden. Wo er aber die beiderseitigen Reihen von Endothelzellen erhalten fand, war im Allgemeinen keine Verwachsung eingetreten; umgekehrt war an den Stellen, an denen Verwachsung stattgefunden hatte, von den Endothelien nichts mehr, oder nur kümmerliche Reste verhanden.

Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei der Verwachsung von Darm-Serosen in Folge von Injection von Jodlösung. Die erste Verklebung zweier benachbarter Darmschlingen tritt bereits 12 Stunden nach der Injection ein. Nach 18 Stunden hat soweit Vereinigung stattgefunden, dass, bei vorsichtigem Herausschneiden der Verwachsungsstellen, die Darmstücke nicht auseinander fallen. Feste Verbindung ist bereits nach 36 Stunden eingetreten. Untersucht man nun die Verwachsungs-Stellen mikroskopisch, so konnten selbst in den frühesten Stadien, nach 12, bezw. 18 Stunden, keine Doppelreihen von Endothelien nachgewiesen werden. Man muss viele Präparate durchsuchen, ehe man eine Reihe von Endothelzellen neben einander liegend findet; wo das Endothel auf beiden Serosen erhalten war, waren dieselben durch einen Spalt getrennt, war also an der betreffenden Stelle eine Verbindung nicht zu Stande gekommen. Auf grosse Strecken war von Endothelien nichts mehr zu sehen. Auf anderen fand sich zwischen den mit einander vereinigten Flächen eine Anzahl von Endothelzellen, aber nicht in fortlaufender Reihe, geschweige denn Doppelreihe, sondern unregelmässig verstreut, zum Theil von ihrem Mutterboden losgelöst, nur selten normal erhalten,

[1]) Graser: Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Verwachsung peritonaealer Blätter. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 27, S. 522.

vielmehr meistens Zerfalls-Erscheinungen aufweisend. Figur 6 zeigt eine solche Verwachsungs-Stelle mit Endothelresten.

Wodurch entsteht nun die erste Verklebung? Hierüber giebt die Weigert'sche Fibrin-Färbung Auskunft. Mittels derselben können wir überall an Präparaten von der 12.—48. Stunde Fibrin zwischen den beiden Serosen nachweisen. Da, wo zwei Darmschlingen einander berühren, füllt das Fibrin die zwischen denselben verlaufende Furche aus, so dass dieselbe verstrichen erscheint. Auf dem Querschnitt sieht man den von zwei convergirenden Serosen gebildeten Winkel ausgefüllt durch einen Keil von Fibrin. Zwischen den verklebten Darmwänden ist die Schicht nur mikroskopisch wahrnehmbar, und zwar zuweilen schon durch die gewöhnlichen Färbe-Methoden (z. B. Alaunkarmin + Pikrinsäure), sicher aber durch specifische Fibrin-Reactionen. Je mehr Zeit nach der Jod-Injection verfloss, desto mehr tritt das Fibrin zurück. Gleichzeitig ist von den Endothelien kaum mehr eine Spur vorhanden, und es ist das Bindegewebe der einen Serosa mit dem Bindegewebe der anderen Serosa ohne deutliche Grenze fest verwachsen.

Diese Befunde stimmen vollständig überein mit den von Graser in einer zweiten Arbeit[1]) mitgetheilten Resultaten. In dieser schildert er die Ergebnisse der Weigert'schen Fibrinfärbung an seinen Präparaten. Mittelst dieser Färbung konnte er überall zwischen den verklebten Serosa-Flächen Fibrin als Bindemittel nachweisen. Die directe Vereinigung von Serosa-Epithelien, die er in seiner ersten Arbeit als — zwar seltenes — Vorkommniss geschildert hatte, schränkt er in seiner zweiten Arbeit noch mehr ein.

Die von mir und von Graser unter ganz verschiedenen Versuchs-Bedingungen unternommenen Experimente haben somit zu dem gleichen Resultate geführt: Die Endothelien schützen die serösen Häute vor Verwachsung; letztere kommt erst zu Stande, wenn die Endothelien aus irgend einem Grunde verloren gegangen sind. Diese Thatsache ist durchaus nicht überraschend. Sie fügt sich der allgemeinen Beobachtung ein, dass

[1]) Graser: Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Verwachsung peritonaealer Blätter. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie. Bd. 27, S. 522.

alle im Körper vorhandenen Spalträume mit Endothel, bezw. Epithel ausgekleidet sind. Wir wissen, dass, wenn unbedeckte Bindegewebsschichten an einander stossen, dieselben in kürzester Zeit mit einander verwachsen. Damit dies nicht geschehe, sind die serösen Höhlen, die Lymphspalten, die Hirn- und Rückenmarkshöhlen mit Endothel ausgekleidet. Erst wenn durch irgend ein schädliches Agens das Endothel entfernt ist, verwachsen die bindegewebigen Unterlagen mit einander.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel VII.

Fig. 1. Exsudat-Fibrin aus der Fibrin-Auflagerung auf der Pleura: 48 Stunden nach Jod-Injection in den Pleura-Raum.

Fig. 2. Gewebs-Insel in der Fibrin-Auflagerung auf der Pleura.

Fig. 3. Bestandtheile einer solchen Gefäss-Insel frisch untersucht
a. Pleura-Epithelien;
b. Bindegewebszellen und Fasern;
c. Elastische Fasern.

Fig. 4. Atypische Wucherung des Lungengewebes; 38 Stunden nach Jod-Injection in den Pleura-Raum.

Fig. 5. Darm-Verwachsung nach Jod-Injection in den Peritonaeal-Raum. x-Fibrin.

Fig. 6. Verklebung zweier Serosen durch Fibrin (Alauncarmin und Weigert'sche Fibrinfärbung). An der Stelle sind ausnahmsweise zahlreiche und zum Theil noch gut erhaltene Endothelien vorhanden.

# XVIII.

## Ueber die Entstehung des Milzpigments.

Aus dem pathologischen Institut in Halle.

Von

Dr. C. Reich,

Assistenten am pathologischen Institut in Halle.

(Hierzu Tafel VIII.)

Die Bedeutung und Entstehung des physiologischen, eisenhaltigen Milzpigments ist seit der ersten darauf bezüglichen Notiz Joh. Müller's (1834)[21] Gegenstand lebhafter Erörterungen gewesen. Während Kölliker[13] und Ecker[6] aus ihren Befunden von blutkörper- und pigmenthaltigen Zellen in der Milzpulpa auf eine physiologische Pigmentmetamorphose rother Blutkörperchen in diesem Organ, eben durch die Vermittelung der blutkörperhaltigen Zellen, schlossen, bezogen demgegenüber Gerlach[9] und Schaffner[26] diese Gebilde auf die Entstehung rother Blutzellen, was jedoch Remak[25] wieder ebenso ablehnte, wie die Kölliker-Ecker'sche Auffassung, indem er die sog. „blutkörperhaltigen Zellen" für Blutgerinnsel und die Pigmentzellen als aus fetthaltigen Zellen entstanden erklärte. Für ihn war demgemäss die Milz weder eine Bildungsstätte rother Blutzellen, noch der Ort ihres Untergangs. Später aber bestätigten die experimentellen Untersuchungen und Beobachtungen an Extravasaten von Recklinghausen[24], Preyer[21], Lieberkühn[20], Langhans[17], Cordua[4] u. s. w., ferner analoge Befunde im Knochenmark von Ponfick[30] u. a. die Auffassung der blutkörperhaltigen Zellen als Resorptionswerkzeuge und als Bildungs-Stätten eisenhaltigen Pigments. Damit schien im Allgemeinen — was neuere Untersucher, wie Kusnezoff[16], Quincke[22], Nasse[23], Hunter[11], Gabbi[8] u. a. durchaus anerkannten und bestätigten — das Milzpigment nach seiner Bedeutung erklärt, nehmlich als Ausdruck einer physiologisch in der Milz stattfindenden Hämatolyse, und gleichzeitig die Morphologie dieser physiologischen Pigmentbildung

durch den Begriff „blutkörperhaltige Zellen“ genügend gekennzeichnet. Freilich erkannte man bald, dass dies nicht die einzige Entstehungsmöglichkeit sei, dass vielmehr auch aus freien Blutkörpern extracellulär das Milzpigment sich bilden könne; jedenfalls galt aber die hämatolytische Function der Milz für erwiesen. — Von der damit gegebenen Grundlage ausgehend, beschäftigten sich dann späterhin Sokoloff[26], Wicklein[42], Pansky[27] und Pansky-Thoma[28] vornehmlich mit den Bedingungen für das Auftreten des Milz-Pigments, und fanden dabei als Vorbedingung die Gegenwart von Sauerstoff, also ungestörte Circulation, ein Ergebniss, das den Anschauungen von Langhans, Neumann[25], Skrzeczka[29], M. B. Schmidt[27] und Dürck[5] über die Abhängigkeit der Hämosiderinbildung vom Stoffwechsel des umgebenden Gewebes nahesteht. — Eine immer weiter fortschreitende Förderung in der Erkenntniss der Milz-Function, wie sie der summarisch angedeutete bisherige Entwicklungsgang vielleicht erwarten liess, ist bisher nicht eingetreten. Im Gegentheil bringen die beiden letzten Arbeiten, von Biondi[3] und Latschenberger[19], ganz anders lautende, überraschende Resultate insofern, als sie die hämatolytische Thätigkeit der Milz überhaupt in Abrede stellen. Es drängt sich dabei nur die Frage auf, ob wirklich die Untersuchungsergebnisse eines halben Jahrhunderts, von Kölliker an, so völlig irrthümlich sind, wie die beiden genannten Autoren auf Grund ihrer Beobachtungen annehmen.

Da die angeführten Arbeiten fast ausschliesslich Angaben über die Milz des Menschen und der Säugethiere brachten, so habe ich mich auf Anregung des Herrn Geheimraths Eberth der Amphibien-Milz zugewandt, und dabei die Milz von Rana esculenta und zwar von Winterthieren gewählt.

Die angewandte Technik war kurz folgende: Da Deckglasausstrichpräparate von Milzsaft und die Untersuchung frischen zerzupften Materials sich als wenig geeignet erwiesen, so wurden ausschliesslich Milzschnitte untersucht. Nach mehrfachen Versuchen mit Zenker's Gemisch 4 pCt. Formalinlösung, conc. wässriger Sublimatlösung, mit einem Gemisch von conc. wässriger Sublimatlösung + Alkohol absol. āā, und schliesslich mit Combinationen von Formalin mit Sublimat (z. B. Sublimat concentrirt in 4 pCt. Formalinlösung, oder Formalin pur. mit conc. wässr. Sublimatlösung auf 4 pCt. verdünnt) — bewährten sich concentr. wässrige Sublimatlösung und 4 pCt. Formalinlösung am besten als Fixativ. Das nach der Paraffinmethode eingebettete Organ

wurde in Schnitte von 3—5 $\mu$ Dicke zerlegt, diese auf dem Objectträger aufgeklebt und mit Hämalaun (Mayer) oder Hämatoxylin (Böhmer) gefärbt. Als Protaplasmafarben dienten Orange G, Congo-Roth und Eosin.

Entsprechend den Angaben von Remak und Hoyer[10] über die Zunahme des Pigments bei Winteramphibien fand ich auch in der Frosch-Milz Pigment von ausgesprochen hämatogenem Charakter in beträchtlicher Menge. Es soll zunächst dieses Pigment kurz beschrieben werden, dann sollen die Befunde, die auf seine Entstehung hindeuten, und schliesslich die sich ergebenden Schlüsse auf die Milz-Function besprochen werden.

Schon bei schwächerer Vergrösserung lässt ein Schnitt der Frosch-Milz gegenüber dem abwechselungsreichen Bilde der Säuger-Milz einen ziemlich einförmigen Bau erkennen, da Trabekel und scharf umschriebene Follikel mit Arterie und Keim-Centrum völlig fehlen. Die Pulpa enthält in ihrem Reticulum rothe Blutkörperchen und lymphoide Zellen (darunter blutkörper- und pigmenthaltige) in gleichmässiger Vertheilung, und die einzigen hervortretenden Gebilde sind hier und da lose Leukocyten-Anhäufungen, nach Hoyer die „Follikel der Autoren", und zahlreiche Depots meist honiggelben körnigen Pigments, die bei ihrer grossen Anzahl häufig das Bild völlig beherrschen. — Die Grösse dieser Pigmenthaufen schwankt in weiten Grenzen von der Grösse einer rothen Blutscheibe von Rana bis zu einem Umfang, der sie schon für das freie Auge als feinste gelbliche Punkte im Milz-Gewebe sichtbar macht. Diese Verhältnisse werden noch leichter erkenntlich an Präparaten, die zuvor der Eisenreaction unterworfen waren, an denen die einzelnen Pigmentkörnerhaufen durch ihre leuchtend blaue Farbe sehr deutlich hervortreten.

Gerade diese Art der Pigmentdeponirung, in einzelnen isolirten Depots, scheint für die Frosch-Milz bezeichnend zu sein, denn in keinem Falle liess sich eine ausgesprochen diffuse und gleichmässige Ablagerung in der Pulpa beobachten, wie sie z. B. Joh. Müller, Billroth[2] und Remak für die Säuger-Milz angeben; sondern stets war das Pigment in grösseren oder kleineren Nestern im Milz-Gewebe eingesprengt, und zwar in allen Theilen der Milz ohne eine gerade besonders auffällige Bevorzugung gewisser Regionen. Allerdings kann man aus manchen Präparaten vielleicht doch den Eindruck gewinnen, als seien in manchen

Fällen die peripherischen Zonen des Organs pigmentreicher als die übrigen. Es mag dies etwa auf den Strömungsverhältnissen beruhen, insofern als hier in der direct subcapsulären Region, also am weitesten entfernt von den im Innern des Organs befindlichen Einmündungsstellen der Gefässe in das cavernöse Netzwerk der Pulpa (Billroth), die Geschwindigkeit der Flüssigkeitscirculation erheblich vermindert ist und so ein Sedimentiren von degenerirenden Erythrocyten und Pigmentpartikeln begünstigt wird.

Ob Hoyer's Vermuthung einer Ablagerung von Pigment in „verödeten Follikeln" zutrifft, möchte ich an der Hand meiner Präparate doch nicht behaupten. Findet sie eine Bestätigung, so wäre man berechtigt, mit Remak von „pigmentirten Follikeln" zu reden, was ich auf Grund meiner Präparate nicht kann, wenigstens nicht so unbedingt, wie Remak es thut; und dann wären ferner entsprechend den von Billroth und Hoyer angegebenen Lagebeziehungen zwischen Follikeln und Gefässen (Arterien) die Pigment-Anhäufungen im Verlauf der Gefässe, wie sie nicht allzu selten zu beobachten sind, erklärt. Und schliesslich fände auch — wenigstens theilweise — die ausgesprochen nesterweise Deponirung des Pigments in der Frosch-Milz ihre Erklärung. Aber dabei ist hervorzuheben einmal, dass Follikel und Pigmenthaufen sich numerisch gar nicht entsprechen, dass ferner selbst die grössten Pigment-Complexe selten den Umfang einer solchen Leukocyten-Anhäufung erreichen, und endlich, dass bei der grossen Anzahl der Pigment-Depots Pigmenthaufen, die den Gefässen anliegen, doch immerhin recht zurücktreten gegenüber denen, die ohne erkennbare Beziehung zu den Gefässen im Milz-Gewebe localisirt sind. — Es muss daher wohl einstweilen die von Hoyer angeregte Frage nach der Substitution der Follikel-Leukocyten durch Pigment in der Frosch-Milz offenbleiben, und damit gleichzeitig die: warum in der Frosch-Milz das Pigment sich nicht diffus, sondern in isolirten Complexen ablagert.

Was nun die einzelnen Pigment-Nester anlangt, so ist ihre Grösse, wie schon gesagt, wechselnd, ihre Gestalt dagegen im Allgemeinen übereinstimmend, nämlich mehr oder weniger rundlich. So kommt es, dass sie meist auch scharf begrenzt er-

scheinen, obwohl histologisch jede besondere Begrenzung, etwa durch eine Bindegewebskapsel, wie sie Remak von der Milz der Schleie beschreibt, fehlt. Sie sind, wie die übrigen Elemente der Milzpulpa, einfach in das Reticulum eingelagert, ohne Besonderheiten im mikroskopischen Bau zu bedingen, nur dass sie eben durch ihre relative Grösse auffallen.

Schon schwache Vergrösserungen lassen nun in den Pigment-Nestern mehr oder weniger zahlreiche Kerne erkennen, und zeigen ferner, dass sie nicht einheitliche grosse Aggregate vieler einzelner Pigmentkörner sind, dass sie vielmehr aus einer verschieden grossen Anzahl kleinerer, ebenfalls meist rundlicher Pigmentkörnchenballen sich zusammensetzen. Bei starken Vergrösserungen erweisen sich die Interstitien, welche die Pigment-Nester in die bezeichneten kleineren Aggregate scheiden, als Reticulum-Zellen, deren Kerne jetzt auch deutlich hervortreten, sodass diese gleichsam secundären Pigment-Complexe als Ausgüsse der Reticulumräume erscheinen, durch deren Wandungen sie eben von einander getrennt sind. Sie sind offenbar ziemlich fest in dem Netzwerk eingeschlossen, da sie sich an Zupfpräparaten nur schwer isoliren lassen und meist in den noch zusammenhängenden Gewebs-Partien haften bleiben.

Die erwähnte Sonderung der Pigment-Nester in Secundäraggregate ist jedoch nicht der ständige Befund. Man findet sehr oft Bilder, in denen das Reticulum regressive Veränderungen, andere wieder, in denen es sogar schon einen Zustand völliger Atrophie zeigt, sodass der Pigmenthaufen, der anfänglich eine scharfe Sonderung in kleinere, ich möchte sagen „spröde“ erscheinende Complexe erkennen liess, jetzt zu einer breiten gleichmässigen Körnermasse geworden ist, in der da und dort noch Kerntrümmer an die untergegangenen Reticulumzellen erinnern. Die Ursache dieser Auflockerung der Pigment-Nester ist nicht ersichtlich; ebenso wenig ihre physiologische Bedeutung. Hat man in ihr vielleicht eine Vorbereitung zur weiteren Umwandlung des Blutfarbstoffes im Kreislauf der Blutkörperbildung und -Zerstörung im Sinne Quincke's zu sehen?

Die „Ausgüsse“ der Reticulum-Maschen erweisen sich nun bei näherer Betrachtung als verschiedenartige Gebilde.

Zum Theil sind sie zweifellose pigmenthaltige Zellen, an

denen zwar ein Protoplasma-Saum nur schwer zu erkennen ist, die jedoch durch einen Kern und ihre ganze Erscheinung genügend als solche gekennzeichnet sind. Oft sieht man an ihnen degenerative Veränderungen, besonders am Kern, die dann Hand in Hand gehen mit den beschriebenen Vorgängen an dem Reticulum der Pigment-Nester. Die Pigment-Zellen sind übrigens häufiger isolirt im Parenchym anzutreffen, als in den Pigment-Depots. In diesen treten sie zurück gegen einfache Pigment-Ballen, die keinen Kern und keinen Protoplasma-Saum aufweisen und so allem Anschein nach nur fest zusammengeballte Conglomerate freier Pigmentkörner sind. Diese Gebilde entsprechen etwa der von Nasse in seiner morphologischen Eintheilung beschriebenen ersten Form des Milz-Pigments, nur sind sie ihr an Grösse, die Nasse bis 0,03 mm angiebt, entschieden überlegen. — Bei der oben erwähnten Auflockerung der Pigment-Nester erleiden diese kleineren Pigment-Ballen einen Verlust ihres festen Zusammenhanges, ohne dass dabei die kleinsten sie zusammensetzenden Pigmentkörnchen eine erkennbare Veränderung zeigen.

Diese eigentlichen „primären" Pigment-Partikel, aus denen sich die grösseren Pigment-Complexe und -Ballen zusammensetzen, erscheinen bei Anwendung starker Systeme (Zeiss Achrom. $\frac{1}{12}$, Ocul. 3, bezw. 4) als meist rundliche, homogene honiggelbe Körnchen, deren Grösse selten den Umfang eines Erythrocyten-Kernes (von Rana) überschreitet, dagegen abwärts die Kleinheit feinsten Sedimentes erreichen kann. Seltener sind ausgesprochene zackige Körner; Crystalle sah ich nie. Allen ist, wie gesagt, die Homogenität eigen, so dass besonders rundliche grössere Formen als Tropfen imponiren können; und nur dadurch, dass sie stets in grösserer Anzahl dicht zusammengeballt sind — die kleinsten dabei in den Lücken zwischen den grösseren — rufen sie das Bild des „körnigen" Pigments hervor — eine Bezeichnung also, die nur für bereits grössere Aggregate von Pigmentkörnern, nicht für das eigentliche Pigmentkorn zutrifft. Ganz ähnlich beschreibt z. B. Latschenberger das Pigment des Pferdeblutes; nur „Schollen" von Pigment konnte ich nicht finden.

Die Färbung der Pigmentkörnchen ist eine relativ eintönige:

honiggelb bis gelbbraun, zuweilen mit einem Stich in's Grünliche. Die sonst am hämatogenen Pigment beschriebene Mannigfaltigkeit der Nuancen von Gelb, Roth, Braun, u. s. w. fehlt also in der Frosch-Milz völlig. Ueber die Färbung des Pigments kann man übrigens dadurch getäuscht werden, dass es die Neigung hat, saure Anilinfarben, wie Orange G, Fuchsin S, Bordeaux R, Eosin und Rubin S an sich zu ziehen, doch immerhin erst bei längerer Einwirkung dieser Farbstoffe. — Neben dem beschriebenen gelben Pigment finden sich noch ziemlich zahlreich schwarzbraune, verschieden grosse Pigmentmassen in der Frosch-Milz, die vielleicht mit dem autochthonen Pigment des Frosch-Organismus Beziehung haben können. Doch soll hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Soviel über die Morphologie des Pigments. Ueber die Chemie desselben kann kurz berichtet werden. Das honiggelbe Pigment der Froschmilz ist typisches Hämosiderin. Es antwortet prompt auf die Eisenreaction mit Ferrocyankalium + Salzsäure oder mit Schwefelammonium. Geschieht dies auch verschieden lebhaft, so habe ich doch nie körniges, zweifellos hämatogenes Pigment gesehen, das sich, wie M. B. Schmidt bei seinen Versuchen vom 70. Tage an fand, gegen den Eisennachweis refractär verhalten hätte. Die Eisenoxydul-Reaction mit Ferry-Cyankalium und Salzsäure gelang niemals, ebenso wie die für Hämatoidin charakteristischen Farbenveränderungen bei Gegenwart geeigneter concentrirter Mineralsäuren fehlten. —

Die Entstehung des beschriebenen Milz-Pigments ist schon oben angedeutet worden.

Was die Morphologie der hämatogenen Pigment-Bildung überhaupt anlangt, so wurden bekanntlich drei Entstehungsmodi hauptsächlich erörtert. Zwei derselben hatte Virchow in seiner Monographie über die „Pathologischen Pigmente“ angegeben: einmal Bildung körnigen eisenhaltigen Pigments aus diffundirtem Blutfarbstoff, und dann Einschrumpfung und „Verdichtung“ eines ganzen freien Blutkörperchens zu einem Pigmentkorn. Daneben führten Kölliker und Ecker bald darauf die „blutkörperhaltigen Zellen“ als blutzerstörende Mechanismen ein — ein dritter Modus also, der später in Folge der ablehnenden Beurtheilung der Virchow'schen Bildungsmodi durch Langhans

(1870) sehr in den Vordergrund gestellt wurde und nach Langhans sogar als der einzig exact bewiesene gelten sollte. Eine grosse Reihe späterer Beobachter, wie Orth, Arnold, Cordua, Quincke, Neumann[34], M. B. Schmidt, Dürck, Spuler[40], u. a. haben jedoch in ihren Arbeiten die beiden von Virchow angegebenen Möglichkeiten mehr oder weniger ausdrücklich vertheidigt und ihre Gültigkeit nachgewiesen, so dass heute die drei erwähnten Modi der Pigmentbildung anerkannt werden.

Für die Milz kommen nach den bestehenden Anschauungen nur zwei derselben in Betracht: die Umwandlung rother Blutkörper in Pigment im Protoplasma der „blutkörperhaltigen Zellen" und die extracelluläre Pigment-Metamorphose, die „Verdichtung" freier Blutkörperchen. Zwar stand hierbei die intracelluläre Pigmentbildung, entsprechend ihrer Bedeutung für die Entdeckung der Milzfunktion überhaupt naturgemäss von jeher im Vordergrund, doch schon in älterer Zeit wies Kölliker, später Klein u. A. auf eine Pigmentbildung aus frei sich umwandelnden Blutscheiben in der Milz hin. Auch in meinen Schnitten der Winter-Froschmilz liessen sich an Erythrocyten Veränderungen beobachten, die den genannten Bildungstypus illustriren. Da die directe Pigment-Metamorphose freier Blutkörper bisher nur an den kleinen Säugerblutscheiben beschrieben worden ist, so will ich über diesen Vorgang bei den Frosch-Erythrocyten kurz berichten, zumal da deren relative Grösse den Process recht anschaulich macht.

Die Blutscheiben von Rana lassen, wie Pappenheim[1])[29] gezeigt hat, zwei, vor Allem durch die Eigenart ihrer Kerne unterschiedene Haupttypen, Normoblasten und Megaloblasten, erkennen (Fig. 1 u. 2). Die Normoblasten besitzen schmale, dunkel und kräftig sich färbende Kerngerüstfaden, die relativ weite Lücken zwischen sich lassen, dagegen ist bei den Megaloblasten das Fadenwerk des Kernes breit und reich, es umschliesst verhältnissmässig enge Maschenräume und nimmt nur eine zarte blasse Färbung an. Auch das homogene Hämoglobin-

[1]) Ich möchte nicht verfehlen, Herrn Dr. Pappenheim auch an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen für die Unterstützung, die er mir während seines damaligen Aufenthalts in Halle bei den Vorarbeiten zu meiner Dissertation zu Theil werden liess.

haltige Protoplasma der beiden Erythrocyten-Arten zeigt einen Unterschied, insofern als die Normoblasten „dichter", resistenter, ich möchte sagen, wie aus haltbarerem Material, die Megaloblasten dagegen zart, weich und meist auch blasser erscheinen. Es könnte scheinen, als seien die Normoblasten zum körnigen Zerfall mehr disponirt, als die Megaloblasten, die in Folge ihrer weicheren Consistenz mehr zum Zerfliessen und zur Auflösung neigten. Gleichwohl habe ich den Zerfall in Pigmentkörner wie an Normoblasten so auch an Megaloblasten gesehen, nur an letzteren seltener, entsprechend ihrem spärlichen Vorkommen.

An der hier kurz charakterisirten Blutscheibe geht nun der Zerfall in Pigment vor sich, derart, dass zunächst das Protoplasma in seinen Randpartien an einer oder mehreren Stellen seine Homogenität einbüsst, ohne jedoch vorläufig eine andere Färbung als der übrige Zellleib zu zeigen. (Fig. 3.) Bald tritt an den so alterirten Stellen ein wirklicher Zerfall in verschieden grosse Körnchen ein, während der übrige Zellleib und ebenso der Kern noch völlig intact bleiben. So entstehen Bilder, in denen das homogene Protoplasma an seiner Peripherie mehr oder weniger umfangreiche Defecte und Lücken aufweist, die jedoch von verschieden grossen rundlichen Kernen ausgefüllt sind. (Fig. 4, 5 u. 6.) Diese Körnchen sind typische Pigmentkörner: sie nehmen die sauren Protoplasma-Farbstoffe nicht so leicht auf wie intacte Erythrocyten, sondern zeigen vielmehr die oben beschriebene honiggelbe Färbung; sie haben dieselben Grössenverhältnisse wie die einzelnen Körner der Pigment-Nester, und vor Allem, sie geben die Eisen-Reaction, — Eigenschaften, wie sie das hämatogene Pigment der Froschmilz auszeichnen.

Beiläufig können diese Bilder als geeignete Illustration für Israels Annahme eines partiellen Zelltodes gelten: an einem Pol ist der Erythrocyt schon in todtes Pigment zerfallen, und am anderen zeigt er noch keine Veränderungen, die ihn von einer intacten Blutscheibe unterschieden. — Im Weiterschreiten ergreift der destructive Process immer mehr von dem homogenen Protoplasma. (Fig. 7 u. 8.) Es besteht jetzt schon der grösste Theil der veränderten Blutscheibe aus Pigmentkörnchen, zwischen denen da und dort noch ein Rest Hämoglobin-haltiger Substanz sich findet, bis schliesslich als Abschluss und Endresultat des Um-

wandlungsprocesses ein mehr oder weniger lockerer Pigmenthaufen etwa von der Grösse und der ovalen Gestalt einer rothen Blutscheibe sich ergiebt. (Fig. 9 u. 11.)

Während dessen hat auch der Kern eingreifende Alterationen erfahren, und zwar beginnen diese Veränderungen, wie es scheint, stets später als die Degeneration des Protoplasmas. Denn noch zu einer Zeit, wo bereits grosse Theile des Zellleibes zu Pigment umgewandelt sind, zeigt sich der Kern völlig intact und lässt keine Veränderung in der Structur oder Färbbarkeit erkennen. (Fig. 5 u. 6.) Erst wenn der Zerfall bis in die unmittelbare Nähe des Kernes gelangt ist, tritt an diesem augenscheinlich eine Schrumpfung ein: er verliert seine längliche Gestalt, gelegentlich wohl auch seine centrale Stellung, er wird unregelmässig und gleichzeitig derartig chromatophil, dass seine Structur meist nur schwer zu erkennen ist: er wird also pyknotisch. Doch gewinnt man den Eindruck, als färbe sich dies verklumpte Chromatin meist blasser als beim intacten Erythrocytenkern, so dass neben der Pyknose wohl die gleichzeitige Einwirkung karyolytischer Vorgänge anzunehmen ist, die schliesslich bis zum völligen Schwund des Kernes führt. (Fig. 7, 8 u. 9.)

In anderen Fällen liess der Kern die Pyknose völlig vermissen. Hier waren statt deren karyorrhektische Veränderungen eingetreten. Der Kern, der nahe der Zerfallsgrenze noch im homogenen Protoplasma oder auch schon inmitten der Pigmentkörnchen lag, zeigte an Stelle des normalen Gerüstes nur mehr unregelmässige, lose zusammenhängende Chromatinbrocken innerhalb des noch erkennbaren Kerncontours (Fig. 10 u. 11). Aber auch hier wiesen die Kerngerüstreste eine blassere Färbung auf, als normale Kerne. Dies deutet wohl ebenfalls auf eine die Karyorrhexis begleitende Karyolyse hin, derart, dass in dem destructiv veränderten Kern die kleineren Chromatinpartikeln ihre Affinität zu Farbstoffen bereits eingebüsst haben, während die gröberen sie noch besitzen. Durch immer weiteres Abblassen der Kernreste nimmt der Process schliesslich denselben Endausgang, wie bei den zuvor pyknotisch veränderten Kernen: es tritt die völlige Zerstörung des Kernes ein.

Die Zeit, innerhalb deren der Kernuntergang sich vollzieht, scheint in den einzelnen Fällen verschieden zu sein: es fanden

sich Erythrocyten, die erst zum kleineren Theil in Pigment sich umgewandelt hatten und bei denen vom Kern kaum noch ein Rest übrig war, und andererseits wieder Pigmenthaufen von der Grösse und Gestalt einer Blutscheibe, in denen man den freilich nicht mehr ganz intacten Kern noch als zu einem Normoblasten gehörig erkennen konnte.

Auf die Unterschiede, die zwischen den beschriebenen Vorgängen und den Angaben anderer Beobachter über die directe extracelluläre Pigmentmetamorphose bestehen, will ich nicht weitläufig eingehen. Nur einige neuere Untersucher seien erwähnt, da deren Resultate den meinigen nahe stehen. Es sind dies Spuler und Latschenberger. Auch sie weichen von den älteren Darstellungen der directen Pigment-Metamorphose als eines einfachen Zusammenschrumpfens der ganzen Blutscheibe ab und beschreiben einen Zerfall der Blut-Zelle in Pigment, am ausgesprochensten Latschenberger. Während Spuler nur allgemein von einem Zerbröckeln des Blutkörperchens redet, macht Latschenberger sehr detaillirte Angaben über diesen Modus der Pigment-Metamorphose. Er sah in Glycerin-Präparaten Oikoide, die „nur theilweise mit intensiv-gelben Körnchen gefüllt" waren; der Rest des Sikoids enthielt wohl noch unveränderten Blutfarbstoff, der allerdings durch das Glycerin ausgelaugt worden war. Diese Bilder stellen für Latschenberger die Zwischenformen zwischen intacten rothen Blutkörpern und Pigmentkörnern dar, „nur sind sie", sagt er mit Rücksicht auf seine Glycerin-Präparate, „noch nicht in unverändertem Zustand gesehen worden". Ich kann wohl nun annehmen, dass ich in meinen Präparaten diese Uebergangsformen in unverändertem Zustand gesehen habe, und stimme daher völlig mit Latschenberger überein, wenn er sagt, dass die Pigmentbildung „nicht gleichzeitig in allen Theilen des rothen Körperchens beginnt, sondern es nimmt der Process an einer umschriebenen Stelle seinen Anfang; daselbst tritt der Zerfall in Kügelchen ein, und von da aus greift er allmählich auf das ganze Körperchen über". Nur wenn er, wie seine obige Notiz über die von ihm beobachteten Oikoide anzudeuten scheint, den Zerfall in die Pigmentkörner innerhalb eines geschlossenen Raumes (einer Membran?) vor sich gehen lässt, so muss ich dem entgegenhalten, dass ich stets nur

einen Zerfall in freie Körnchen gesehen habe; wo die Pigment-Metamorphose begann, war der Contour der Zelle unterbrochen, und die Pigmentkörnchen lagen frei in dem Defect des Protoplasmas. — Ebenso möchte ich der weitgehenden Schlussfolgerung, die Latschenberger aus dem circumscript beginnenden Zerfall zieht, nicht beipflichten. Ausgehend nämlich von dem zweifellos verschiedenen Alter der Blut-Zellen des Organismus, nimmt er auch für die verschiedenen Theile der einzelnen Blut-Zellen Altersunterschiede an, derart, dass die zuerst körnig zerfallenden Partien auch die älteren, früher entstandenen seien, und demgemäss in den regressiven Umwandlungen, den übrigen ebenfalls voranschritten.

Wollte man dasselbe auf die oben beschriebenen Veränderungen der Frosch-Blutscheiben übertragen, so würde sich zunächst ergeben, dass das Protoplasma des Erythrocyten älter sei als der Kern, da stets am Zell-Leib die Deconstitution der Blut-Zelle begann. Nun setzte aber der Zerfall nicht diffus, sondern nur an einer oder mehreren Stellen ein, woraus sich jetzt wieder entnehmen liesse, dass diese Partien die ältesten Theile des Blutkörperchens wären. Kurz, die Blutscheibe würde sich aus einem Mosaik der verschiedenalterigsten Bestandtheile zusammensetzen, eine Vorstellung, die mit der jetzigen Anschauung von der Cytogenese schwerlich vereinbar wäre. Will man überhaupt, was Latschenberger ja wohl anstrebt, ein der Blut-Zelle selbst innewohnendes ätiologisches Moment für den circumscript beginnenden Zerfall suchen, so ist vielleicht noch mehr als Latschenberger's Hypothese die Annahme wahrscheinlich, dass wie im vielzelligen Organismus, so auch in der einzelnen Zelle prädisponirte Loci minoris resistentiae bestehen, an denen die Senescenz der Zelle zuerst in die Erscheinung tritt.

---

Wenn somit in der oben beschriebenen directen Pigment-Metamorphose der freien Zellen ein Modus gezeigt worden ist, nach dem der physiologische Erythrocyten-Untergang in der Milz sich vollzieht, so bleibt noch der Zweite, am meisten erörtete, zu erwähnen. Bekanntlich sind Kölliker und Ecker durch den Befund von blutkörper- und pigmenthaltigen Zellen in der Milz zur Entdeckung der hämatolytischen Function dieses Organs

überhaupt geführt worden. Nachdem die physiologische Möglichkeit der Aufnahme rother Blut-Zellen in das Protoplasma lymphoider Zellen und ihrer Pigment-Umwandlung in deren Innern durch Beobachtungen von Recklinghausen, Preyer, Lieberkühn und Langhans bestätigt worden war, legten in neuerer Zeit Quincke, Hunter und Gabbi in umfangreichen Untersuchungen die Bedeutung dieses Vorganges für die Pigment-Bildung in der Milz dar. Es stände demnach wohl zu vermuthen, dass man in dem Milz-Gewebe blutkörperhaltige Zellen als imponirenden Befund antreffen würde, zumal in der Frosch-Milz, von der Ecker sagt, dass sie gerade für die Beobachtung blutkörperhaltiger Zellen ein günstiges Objekt sei. Ich war deshalb auch zunächst überrascht, als sich in der Milz der von mir untersuchten Winterfrösche blutkörperhaltige Zellen nur ausserordentlich selten fanden. Die wenigen, die zur Beobachtung kamen, zeigten das bekannte Bild. Dagegen waren in der Pulpa pigmenthaltige Zellen, theils frei zwischen lymphoiden Zellen, theils als Bestandtheile der oben beschriebenen grösseren Pigment-Nester anzutreffen. Sehr viele liessen deutliche Zeichen des Zerfalls erkennen: der Kern war an der Zellperipherie zu einem schmalen Gebilde zusammengedrängt, das Chromatingerüst pyknotisch oder karyorrhektisch verändert, und vielfach der Kern nur noch aus spärlichen Chromatintrümmern erkennbar. Die eingeschlossenen Pigmentkörner schwankten in der Grösse erheblich, vom Umfang eines Erythrocytenkernes bis zu solcher Feinheit, dass eine diffuse Pigment-Infiltration der Zell-Substanz vorzuliegen schien. Nicht selten konnte man sehen, wie an derartig degenerirenden Pigment-Zellen die Körnchen durch Zerfall des Leukocyten-Protoplasmas frei wurden.

Wie lässt sich nun dies scheinbar im Widerspruch zu Kölliker und Ecker u. A. stehende fast völlige Fehlen blutkörperhaltiger Zellen und das einseitige Auftreten von Pigmentzellen in den untersuchten Winter-Froschmilzen erklären? Man kann vielleicht folgende Ueberlegung zur Erklärung heranziehen. Eine Eliminirung rother Blutkörperchen — und wahrscheinlich zunächst alternder Individuen (Quincke, Hunter) — in der Milz besteht. Sie wird vornehmlich durch die phagocytäre

Thätigkeit der Milz-Zellen vermittelt, wie Kölliker, Ecker, Quincke, Hunter, Gabbi u. A. gezeigt haben. Bei der erheblichen Herabsetzung der Lebensprocesse, wie sie der Organismus des Kaltblüters im Winter erfährt, wird auch die phagocytäre Funktion der Milzzellen darniederliegen, so dass die alternden Erythrocyten ohne Ein- und Mitwirkung zelliger Elemente selbständig zu Grunde gehen, da eben die lymphoiden Zellen, die sonst ihre Umprägung in Pigment übernahmen, fehlen. Während bei letzterer Lebensthätigkeit die Phagocytose der Milz-Zellen und der physiologische Untergang alternder Erythrocyten sich combiniren zu der intracellulären Pigmentmetamorphose rother Blutkörperchen, sistirt im Winter die phagocytäre Thätigkeit der Milz-Zellen, und die Katabiose der Erythrocyten spielt sich extracellulär ab. Die zahlreichen pigmenthaltigen Zellen würden dann vielleicht aus einer Periode lebhafterer phagocytärer Thätigkeit der Milz-Zellen herrühren und fallen jetzt dem Untergang anheim.

Oben wurde erwähnt, dass zwei Autoren, Biondi und Latschenberger, eine besondere Stellung zur Frage der Pigmentbildung in der Milz einnehmen. Beide nehmlich suchen die Bildungsstätte für das Milz-Pigment nicht in der Milz selbst, sondern ausserhalb dieses Organs. Während Biondi annimmt, dass das eisenhaltige Pigment aus der Leber in Gestalt sideroferer Zellen nach der Milz importirt werde, sieht Latschenberger in dem Pigment einen physiologischen Bestandtheil des kreisenden Blutes, der durch Zerfall von Blutkörperchen innerhalb der Gefässbahnen entsteht und in der Milz wie in einer Art Reusensystem aufgefangen und abgelagert wird. Die beiden Beobachter glauben also der Milz jede selbständige hämatolytische und pigmentbildende Function absprechen zu können und sehen in ihr wohl mehr mit Ehrlich eine grosse „Leichenstätte", wo verbrauchtes Material deponirt wird.

Wenn nun auch gegen die Untersuchungen der genannten Autoren Einwände nicht direct erhoben werden können — man müsste denn die ganzen Versuchsreihen wiederholen und nachprüfen —, so ist dennoch die absolute Verneinung der hämatolytischen Milzfunction ohne Weiteres abzulehnen. Denn abgesehen davon, dass die Ergebnisse zahlreicher Autoren für eine

lokale hämatogene Pigmentbildung in der Milz sprechen, so müsste man bei der Annahme eines Pigment-Imports nach der Milz entsprechend der Menge des hier anzutreffenden Pigments in den Gefässdurchschnitten zahlreiche siderofere Zellen oder freie Pigmentpartikel antreffen, was jedoch keineswegs der Fall ist, wie meine Präparate erkennen lassen. Dazu kommt ferner der zweifellos erbrachte Nachweis von blutkörperhaltigen Zellen mit allen Uebergangsstufen zu den Pigmentzellen und die physiologische Bedeutung dieser Bilder; und schliesslich die oben beschriebenen Befunde über die Pigmentmetamorphose freier Blutzellen in der Milz — Thatsachen, die wohl zur Genüge beweisen, dass trotz Biondi und Latschenberger in der Milz eine locale hämatogene Pigmentbildung stattfindet, dass also die schon vor einem halben Jahrhundert von Kölliker und Ecker entdeckte hämatolytische Function der Milz noch immer zu Recht besteht.

Ich erfülle mit Freuden an dieser Stelle die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Eberth sowohl für die Anregung zu diesen Untersuchungen wie für das lebhafte Interesse, das er ihnen geschenkt hat, meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

## Literatur:

1. Arnold, Dieses Archiv, Bd. 58, 1873.
2. Billroth, Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 11.
3. Biondi, Ziegl. Beitr., Bd. 18, 1895.
4. Cordua, Berlin 1877.
5. Dürck, Dieses Archiv, Bd. 130, 1892.
6. Ecker, Zeitschr. f. rat. Med., Bd. 6, 1847.
7. — Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 2, 1850.
8. Gabbi, Ziegl. Beitr., Bd. 14, 1893.
9. Gerlach, Zeitschr. f. rat. Med., 1848.
10. Hoyer, Morph. Arb. v. Schwalbe, Bd. 3, Heft 2.
11. Hunter, citirt bei Gabbi.
12. Klein, ref. in Virchow-Hirsch, 1875.
13. Kölliker, Mitt. d. Züricher naturf. Ges., 1847.
14. — Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 1, 1849.
15. — Zeitschr. f. wiss. Zool., Bd. 2, 1850.
16. Kusnezoff, Wien. Sitzungsber., 1872, Abt. III, Heft 2.
17. Langhans, Dieses Archiv, Bd. 49, 1870.
18. Latschenberger, Wien. Sitzungsber., 1888, Abt. II.
19. — Wien. Sitzungsber., 1896, Abt. III.

20. Lieberkühn, Sitzungsber. d. Marburg. naturw. Ges., 1868.
21. Müller, Joh., Müller's Archiv, 1834.
22. Nasse, Sitzungsber. d. Marb. naturw. Ges., 1873.
23. — Med. Facult. zu Marburg, 1889.
24. Neumann, Archiv f. Heilk., 1875, Heft 4.
25. — Dieses Archiv, Bd. 111, 1888.
26. Orth, Dieses Archiv, Bd. 58, 1873.
27. Pansky, Diss. Dorp., 1890.
28. Pansky-Thoma, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 31.
29. Pappenheim, Dieses Archiv, Bd. 145, 1896.
30. Ponfik, Dieses Archiv, Bd. 56, 1872.
31. Preyer, Dieses Archiv, Bd. 30, 1864.
32. Quincke, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 27, 1880.
33. — Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 33, 1883.
34. v. Recklinghausen, Dieses Archiv, Bd. 28, 1863.
35. Remak, Müller's Archiv, 1852.
36. Schaffner, Zeitschr. f. rat. Med., 1894.
37. Schmidt, M. B., Dieses Archiv, Bd. 115, 1889.
38. Sokoloff, Dieses Archiv, Bd. 112, 1888.
39. Skrzezka, Ziegl. Beitr., Bd. 2, 1888.
40. Spuler, Archiv f. mikr. Anat., Bd. 40.
41. Virchow, Dieses Archiv, Bd. 1, 1847.
42. Wicklein, Dieses Archiv, Bd. 124, 1891.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel VIII.

Fig. 1. Normaler Erythrocyt. Normoblast.
Fig. 2. Normaler Erythrocyt. Megaloblast.
Fig. 3. Megaloblast. An einem Pol des Zellleibes Verlust der Homogenität: Beginn der Degeneration.
Fig. 4. Normoblast. An zwei Stellen beginnender Zerfall in Pigmentkörner.
Fig. 5. Normoblast. Weiterschreiten des Zerfalls.
Fig. 6. Megaloblast. Desgl.
Fig. 7, 8 u. 9. Spätere Stadien der Pigmentmetamorphose. Kern pyknotisch und karyolytisch verändert.
Fig. 10 u. 11. Verschiedene Stufen des Zerfalls. Am Kern Karyorrhexis und Karyolysis.
Fig. 12. Zerfallender Erythrocyt nach Einwirkung von Ferrocyankalium und Salzsäure: Eisenreaction an den Pigmentkörnchen.

Die Figuren sind nach den mit der Immersion von Zeiss $^1/_{12}$-Ocular 3 erhaltenen mikroskopischen Bildern vergrössert gezeichnet.

# XIX.

## Die intracellulären Wurzeln des Gallengang-Systems, durch natürliche Injection sichtbar gemacht, und die ikterische Nekrose der Leberzellen.

Von
Dr. Gustav Fütterer, Chicago.

(Hierzu 3 Tafeln, IX—XI.)

Im Folgenden möchte ich Beobachtungen mittheilen, welche im Anschluss an einen Fall von primärem Krebs der Gallenblase gemacht wurden („Medicine", Detroit, March 1897). Ein Krebs der Gallenblase, der durch eine noch sehr junge Neubildung repräsentirt wurde, hatte doch schon den Ductus hepaticus erreicht, und, an den Wänden dieses Ganges entlang wachsend, zu einem Verschlusse seines Lumen geführt, wodurch natürlich eine völlige Stauung der Galle bewirkt wurde.

Die interlobulären Gallengänge waren bedeutend erweitert (s. Fig. 1), enthielten eine grauweisse, schleimige Flüssigkeit, aber keine Galle, und die mikroskopische Untersuchung zeigte wohlentwickelte Nekrose der centralen Theile der Acini. Nach Beendigung der oben erwähnten Untersuchungen, wobei ich mich hauptsächlich mit der Geschwulst der Gallenblase selbst beschäftigt hatte, richtete ich meine Aufmerksamkeit auf diejenigen Gewebs-Veränderungen, welche secundär durch den Verschluss des Ductus hepaticus entstanden waren.

Folgendes wurde gefunden:

1. Die interlobulären Gallengänge waren von schmalen mattröthlichen Linien eingesäumt, welche, — wie die mikroskopische Untersuchung ergab —, aus kleinen Nekrosen des Lebergewebes bestanden, deren Durchmesser manchmal einen bis zwei Millimeter erreichte. Diese Nekrosen waren zweifellos durch den Druck der erweiterten Gallengänge auf das Leberparenchym

entstanden, doch war ihre Ausdehnung im Vergleiche zu dem Volumen der Leber sehr gering.

Diese Theile erschienen mikroskopisch mehr oder weniger homogen, hin und wieder von neugebildeten Gallengängen durchsetzt (Fig. 2).

2. Wie schon oben bemerkt, zeigten die centralen Zonen der Acini fortgeschrittene icterische Nekrose. Ihre gelbe Färbung im mikroskopischen Präparate bildete einen starken Contrast gegen die mit Hämatoxylin gefärbten äusseren Theile der Acini; sie enthielten Leberzellen, welche schnell ihrer Zerstörung entgegen gingen, oder schon völlig zerstört waren, nichts als ihre feinen Zerfallsproducte hinterlassend. In der Nähe der Centralvenen war die Zerstörung am meisten ausgesprochen, doch — merkwürdig genug — zeigten stets die letzten zwei oder drei Lagen von Leberzellen, welche die Centralvene umgaben, schon bei Betrachtung mit schwacher Vergrösserung eine ununterbrochene blaue Linie; mit starker Vergrösserung konnte man sich davon überzeugen, dass diese Zellen die Hämatoxylin-Färbung gut angenommen hatten, und dass ihre Structur wohl erhalten war. Solche Befunde waren nicht die Ausnahme, sondern die Regel, doch bin ich nicht im Stande, eine genügende Erklärung dafür zu geben. Eine sehr vorsichtige, täglich fortgeführte und mehrere Monate in Anspruch nehmende Untersuchung meiner Präparate, welche mit Oel-Immersion vorgenommen wurde, und bei welcher schwerlich eine Zelle oder ein Zellkern meiner Beobachtung entgangen sein kann, erlaubt mir folgende Angaben zu machen:

Die Leberzellen der peripherischen Theile der Acini sind scheinbar normal, während sie in der Nähe der nekrotischen Zonen plötzlich Veränderungen aufweisen, indem in ihrem Inneren, im Protoplasma, scharf umgrenzte, gelbgrüne Massen erscheinen (Fig. 4, 5, 6, 7).

Die gelblich grünen Massen füllen Canälchen aus, deren regelmässige Ränder mit engem Diaphragma ausserhalb der Ausfüllungsmassen gesehen werden können. Die grünlichen Massen bestehen aus eingedickter Galle, die von den rigide gewordenen Leberzellen nicht mehr ausgepresst werden konnte, und die in Folge dessen die intracellulären Gallencanälchen aus-

füllt. Erst kürzlich hatte ich Gelegenheit, bei einem Kaninchen zu beobachten, wie schnell eine solche Eindickung der Galle eintreten kann. Herr College Emil Ries hatte die Güte, den Ductus choledochus eines Kaninchens, dem ich eine Tuberkelbacillen-Cultur in die eine Vena jugularis injicirt hatte, für mich zu unterbinden. Das Thier verendete nach 20 Tagen, tuberculöse Veränderungen wurden nirgends gefunden, aber alle Gallengänge und die Gallenblase waren bedeutend erweitert, die letztere etwa um das Fünffache. Die Gallenblase zeigte etwa ein halbes Dutzend Divertikel um den Fundus herum, und alle waren angefüllt mit eingedickter Galle von dunkelgrüner Farbe und bröckliger Consistenz, die in Form kleiner Pfröpfchen in das Innere der Gallenblase hineinragten. In der Gallenblase selbst waren keine eingedickten Massen vorhanden.

Als Nebenbefund will ich noch einen völligen Schwund des Leberparenchyms etwas oberhalb des unteren Leberrandes gerade über der vergrösserten Gallenblase erwähnen, sowie eine Verdickung und Einziehung der Leberkapsel, nicht nur direct über der entsprechenden Stelle, sondern weiter nach aussen und innen, fortlaufend in einer Richtung, welche dem unteren Rippenrande entsprach. Also gleiche Veränderungen, wie wir sie bei der Schnür-Atrophie des Menschen zu finden gewohnt sind, hier bedingt durch die Hebung der Leber, welche von der vergrösserten Gallenblase gegen den Rippenrand angedrückt wurde.

Zur Beschreibung der intracellulären Gallencanälchen zurückkehrend, möchte ich erwähnen, dass dieselben zuerst mehr in der Umgebung der Kerne, als in den anderen Theilen des Protoplasma der Leberzellen gesehen werden. Aber obwohl die Canälchen die Kerne so eng umgeben (Fig. 7), so bin ich doch niemals im Stande gewesen, festzustellen, dass sie in den Kern selbst eindringen. In Fig. 7 ist das Gallencanälchen, welches den Kern überwölbt, scharf eingestellt, und während so seine Convexität scharf umschrieben sichtbar ist, so ist der Kern nicht eingestellt und erscheint undeutlich. Wenn man bedenkt, wie günstig die Bedingungen für solche Beobachtungen in meinen Präparaten waren, wie viele Hunderte von vollentwickelten Netzen intracellulärer Gallencanälchen in diesen zu sehen waren, so sollte man doch glauben, dass es gelungen wäre, intranucleäre

Canälchen, falls solche überhaupt existiren, nachzuweisen. Das ist mir niemals gelungen.

Dringen wir in die nekrotischen Zonen selbst ein, so finden wir plötzlich statt der Befunde, wie sie in Fig. 4, 5, 6, 7 dargestellt sind, solche wie in Fig. 8, 9, 10; es zeigen sich nehmlich ganze Netzwerke von intraprotoplasmatischen Canälchen, angefüllt mit gelbgrünen Massen, welche auf Kosten des Protoplasma mehr und mehr Raum beanspruchen. Aber sogar in diesem Stadium der Nekrose ist der Kern wohl erhalten (Fig. 8) und nimmt die Hämatoxylin-Färbung gut an, während die noch erhaltenen Protoplasma-Reste nicht tingirt werden. Wenn ein intranucleäres Canälchen-Sytem existirte und mit dem intraprotoplasmatischen Systeme communicirte, so müsste es doch in diesem Stadium der Erweiterung des letzteren sich ebenfalls erweitern und sichtbar werden. Nach dem Mitgetheilten komme ich zu dem Schlusse, dass es im Inneren der Kerne keine Gallencanälchen giebt.

Die Zerstörung der Zelle, veranlasst durch die Unfähigkeit, sich ihrer Producte zu entledigen, ist nun im vollen Gange und schreitet schnell vorwärts (Fig. 9), bis nur noch feinste Zerfallsproducte übrig sind (Fig. 10).

Auch Verbindungen intraprotoplasmatischer Canälchen mit den intercellularen Gallencapillaren, beide mit den erwähnten Massen ausgefüllt, habe ich mehrfach sehr schön beobachten können.

Die obigen Mittheilungen wurden gemacht in der Versammlung der Chicago Pathological Society am 8. März 1897: „Icteric necrosis and natural injection of the intracellular bile passages in the liver“ (Transactions of the Chicago Pathological Society Vol. 2), und in der Versammlung der Chicago Medical Society am 1. April 1897: „Primary carcinoma of the gallbladder and its sequelae“ (The Chicago Medical Recorder, Vol. 12, 1897).

Nachdem diese Beobachtungen gemacht und beschrieben, doch ehe dieselben mitgetheilt waren, kam mir eine Arbeit Nauwerk's zu Händen, in welcher dasselbe Canälchen-System, ebenfalls mit natürlicher Injection, beschrieben wurde. Ich erwähne ausdrücklich, dass meine Beobachtungen gemacht wurden, ehe mir Nauwerk's Arbeit bekannt war, um zu zeigen, dass

meine Beschreibung dadurch nicht beeinflusst wurde, wodurch dieselbe — als Bestätigung der Befunde Nauwerk's — an Werth gewinnt.

Nauwerk hat, — so erfahre ich aus seiner Arbeit „Leberzellen und Gelbsucht“ (Münchener Med. Wochenschrift, No. 2, 11. Januar 1897), — die erwähnten intracellulären Gallen-Canälchen schon im Jahre 1893 der biologischen Gesellschaft in Königsberg und im Jahre 1893 dem „Verein für wissenschaftliche Heilkunde“, am 4. November 1893 demonstrirt, und in der „Deutschen Med. Wochenschrift“ No. 2, am 12. Januar 1897 beschrieben. In der letzteren Arbeit erwähnt Nauwerk der unvollständigen künstlichen Injection von Hering, Pfeifer u. A.: da es nicht meine Absicht ist, näher auf dieselben einzugehen, so verweise ich auf die diesbezüglichen Literatur-Angaben Nauwerk's; derselbe erwähnt auch die Methode Golgi-Cajal für die künstliche Färbung der Gallencanälchen. Nauwerck selbst hat ungefärbte Zellen in Kochsalzlösung untersucht, giebt jedoch solchen Präparaten den Vorzug, welche, nach vorhergegangener Fixation in Sublimatlösung, einer Kernfärbung, oder, nach Fixation in Flemming'scher Lösung, einer Saffraninfärbung unterworfen wurden. Nauwerck's Präparate stammten von einem Falle stark ausgesprochener Gelbsucht, bedingt durch eine hypertrophische Cirrhose der Leber, bei welchem die Leber sehr bald nach dem Tode dem Körper entnommen wurde, so dass noch zahlreiche mitotische Figuren sichtbar waren. Die Abbildung, welche Nauwerck von einem Gallen-Canälchennetz giebt, ist eine Zeichnung. Nauwerck's Beschreibung lautet: „Mag es sich nun um die grüne Eigenfarbe oder um künstliche Tinction handeln, immer zeigt sich, freilich in wechselnder Ausbildung, ein Netzwerk feinerer und gröberer solider Stränge, auf dem Querschnitt rundlicher Fäden, die unter sich in mannigfaltigste Verbindung treten. In das Netzwerk sind häufig etwas plumpere Knotenpunkte eingelagert, bei flüchtiger Betrachtung mit schwächeren Linsen erinnert es mitunter geradezu an mitotische Knäuel-Figuren. Es umspinnt den Kern, lagert sich manchmal ganz dicht der Kernmembran an, diese hier und da etwas einbuchtend. Doch bleibt eine scharfe Scheidung bestehen, niemals habe ich Ausläufer des Netzes in den Kern eindringen

sehen u. s. w.“ Ferner: „In zwei- und mehrkernigen Leberzellen stehen die entsprechenden Einzelnetze unter sich in Verbindung. Nicht immer legt sich das Netz geschlossen um den Kern; oft ist es einseitig, bald gegen die Blutbahn, bald gegen die Gallencapillaren hin gerichtet, immerhin machen sich die Beziehungen zum Kern durch dorthin strebende Fortsätze geltend. Bei zahlreichen Leberzellen durchsetzt andererseits das Netzwerk mehr und mehr (Fig. 1) den ganzen Leib, der Kern bleibt zunächst erhalten. Zwischen diesem System und den intercellulären Gallencapillaren bestehen, einzeln oder mehrfach, ebenso gefärbte Verbindungsbrücken, deren Verlauf kürzer oder länger ausfällt, je nachdem das Netzwerk sich der Zell-Oberfläche mehr oder weniger nähert.“

Und weiter: „Endlich kommt es zu einer vollständigen Erfüllung von Leberzellen mit klumpigen Massen, deren netzartige Anordnung gleichzeitig immer undeutlicher wird, der Kern verschwindet, die Leberzelle geht zu Grunde.“

Während meine Befunde in den Zellen durchaus mit denen Nauwerck's übereinstimmen, so habe ich mich doch damit begnügt, anzugeben, dass intracelluläre Canälchen vorhanden sind und dass dieselben Netze bilden. Mit Fleiss habe ich mich einer detaillirteren Beschreibuog enthalten, weil man sich dabei nur an die Ausfüllungsmassen halten kann, und weil diese eingedickten Massen einen — wenn auch kleinen — Raum zwischen sich und der Wand der Canälchen übrig lassen, also nicht genau die Formen der letzteren wiedergeben. So verlaufen z. B. die Ränder des Canälchens in Figur 6, — wie man mit engem Diaphragma sehr scharf sehen konnte —, ziemlich gerade, während die Ausfüllungsmasse vielfach gewunden erscheint.

An frischen Präparaten von Kaninchenlebern fand ich einige Stunden nach Unterbindung des Ductus hepaticus Tröpfchen von Galle innerhalb der Zellen; dieselben hatten etwa ein Fünftel des Durchmessers eines rothen Blutkörperchens vom Kaninchen, waren von grünlicher Farbe, und umgaben die Kerne wie Kränze. Nach Fixirung und Härtung der Leber waren die Tröpfchen verschwunden, sie waren zusammengesintert, und bildeten eine zu-

sammenhängende gelbe Masse, ähnlich denen, welche in unseren Abbildungen dargestellt sind.

Nauwerck erörtert auch die Frage, ob der in umgekehrte Richtung gelenkte Gallenstrom von den Lymphgefässen oder von Blutgefässen abgeführt werde und er entscheidet sich für den letzteren Weg. Meine mikroskopischen Beobachtungen bringen mich zu der Vermuthung, dass die Fortleitung der Galle durch die Lymphgefässe geschieht, eine Ansicht, für die sich eine Anzahl Untersucher auf Grund experimenteller Befunde ausgesprochen hat. Beweisend scheinen mir in dieser Beziehung Gerhardt's Experimente zu sein (Dietrich Gerhardt, zur Pathogenese des Icterus. Verhandlungen des Congresses für innere Medicin, Wiesbaden, 1897, S. 460—467).

Gerhardt erzeugte eine Fistel des Ductus thoracicus, nachdem er einige Stunden vorher den Ductus communis unterbunden hatte. Um eine Gerinnung der Lymphe zu verhindern, spritzte Gerhardt Blutegel-Extract ein. Nach Herstellung der Fistel blieben die Hunde höchstens 14 Stunden am Leben. In allen seinen Experimenten fand Gerhardt, dass nach verschieden langer Zeit die Lymphe ikterisch wurde, während Blut und Urin keine Galle enthielten, und er kommt deshalb zu dem Schlusse, dass die Lymphgefässe, — wenn die Gallengänge die Abfuhr der Galle nicht mehr besorgen —, diese Thätigkeit übernehmen, und dass erst, wenn sich auch hier Hindernisse einstellen, die Galle in die Blutbahnen übertritt.

Browicz zu Krakau hat ebenfalls Netze von Gallencanälchen innerhalb von Leberzellen beobachtet und beschrieben („Die Verschiedenartigkeit der intracellulären Pigment-Ablagerungen in der Leber in Bezug auf Farbe und Aggregat-Zustand und die daraus zu ziehenden Schlüsse", Deutsche Med. Wochenschrift, No. 23, 3. Juni 1897, und Sitzungen der naturwissenschaftlich-mathemathischen Classe zu Krakau am 1. März und 9. April 1897.)

Browicz sagt Folgendes:

1. Die ersten Anfänge der Gallencapillaren liegen im Protoplasma der Leberzellen selbst und erscheinen als intraprotoplasmatische Gallengänge, welche in unmittelbarer Verbindung mit den (intra?) intercellulären Gallengängen stehen. Die An-

ordnung derselben innerhalb des Protoplasma und ihr Verhältniss zum Kerngerüst ist mir noch nicht ganz klar.

2. Die Kupffer'schen Secretions-Vacuolen sind als Querschnitte der intraprotoplasmatischen Gallengänge, besonders ihrer Knotenpunkten, zu betrachten.

3. Die intraprotoplasmatischen Gallengänge können, im Falle bedeutenderer intracellulärer Gallenstauung, Grundlage von pathologischer, verschiedengradiger Vacuolisation der Leberzellen sein.

4. Der Kern der Leberzelle nimmt thätigen Antheil an der Secretion, indem er Gallenpigmente absondert.

5. Die Gallenpigment-Ablagerungen innerhalb des Kernes der Leberzellen in pathologischen Zuständen sind nicht innerhalb des Kerngerüstes regellos zerstreut, dieselben liegen innerhalb scharf umgrenzter, deutliche Umrisse besitzender, rundlicher Räume, woraus zu schliessen ist, dass im ruhenden Kerne präformirte ständige Räume oder Canälchen vorhanden sind, welche in pathologischen Zuständen einer Erweiterung erliegen, und die Grundlage von pathologischer Vacuolisation des Kerns bilden.

In einem Nachtrag sagt Browicz dann noch weiter:

1. Innerhalb der Chromatin-Grundsubstanz des Kernes der Leberzelle besteht ein System von feinen Räumen oder Canälchen, welche in unmittelbarer Verbindung stehen mit einem intraprotoplasmatischen Canälchen-System, das wiederum mit den intercellulären Gallengängen unmittelbar zusammenhängt.

2. Das intranucleäre und intraprotoplasmatische Canälchen-System muss als ein zusammenhängendes System von Secretions-Canälchen aufgefasst werden, wofür die verschiedenartigen galligen Einlagen sprechen, welche in pathologischen Zuständen dieses Canälchen-Systems sich finden.

3. Der Anfang der Gallencanälchen muss demnach in den Kern der Leberzelle verlegt werden.

4. Die pathologische Vacuolisation sowohl des Kernes, als auch des Protoplasma, welche in pathologischen Zuständen der Leberzellen angetroffen wird, ist an die Existenz des Sytems von intranucleären und intraprotoplasmatischen Secretions-Canälchen gebunden.

Soweit Browicz, mit dem ich nicht übereinstimme in der Annahme eines intranucleären Canälchen-Syste[illegible]

University of California
LIBRARY

eines gesehen habe, obwohl mein Untersuchungs-Material das denkbar beste war, und obwohl ich Monate lang täglich einige Stunden untersucht und schwerlich einen Kern in meinem Präparate übersehen habe. Wenn sich die intraprotoplasmatischen Canälchen so erweitern, wie das in Fig. 8, dargestellt ist, dann sollte doch auch das intranucleäre Canälchen-System sichtbar geworden sein; jedoch habe ich das nie bemerkt, sondern im Gegentheil die Kerne in diesem Stadium wohl erhalten und mit Hämatoxylin gut gefärbt angetroffen. Hierin stimmen meine Befunde mit denen Nauwerck's überein.

Befunde, wie sie in Fig. 7, dargestellt sind, haben mich auch eine Zeit lang zu dem Glauben an die Existenz eines intranucleären Canälchen-Systems verleitet; doch kritische Beobachtung und scharfe Einstellung haben mir gezeigt, dass ich im Irrthum war.

Browicz glaubt, dass die Kupffer'schen Vacuolen nichts weiter sind, als Querschnitte von Knotenpunkten der intraprotoplasmatischen Canälchen, eine Meinung, der ich mich anschliessen möchte.

Zur Fixirung seiner Präparate gebrauchte Browicz Formalin in zweiprocentiger Lösung.

Soweit die Befunde an der menschlichen Leber. An Thieren wurden die folgenden Beobachtungen gemacht:

Popoff: (Dies. Arch. Bd. 81, S. 524), welcher den Ductus choledochus unterband, um die natürliche Injection des Gallengang-Systems zu studiren, kommt bezüglich der Leberzellen zu folgenden Schlüssen (S. 540): „Es muss angenommen werden, dass in den Leberzellen verschiedene Arten von Ausläufern existiren. Eine Art derselben dient unzweifelhaft als Gallenleiter, und diese Ausläufer bilden den Anfang der Gallencanälchen."

Afanassiew (Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. 6, 1883). der bei Thieren durch Toluylendiamin Icterus erzeugte, sagt (S. 721): Wenn man Leberstückchen mit den injicirten Gallencapillaren, (frische oder in den oben erwähnten Flüssigkeiten conservirte), in concentrirtem Glycerin zerzupft, so beobachtet man ganz gut die Beziehung der Gallencapillaren zu den Leberzellen; dabei erhielten wir sehr gute Bilder, sogar bessere, als L. Popoff (s. dessen Tafel XVII, Fig. 8). Zuweilen schien es, als ob

die Gallencapillaren aus dem Inneren der Zelle, sogar aus dem Zellenkerne ihren Anfang nehmen. Aber bei sorgfältiger Betrachtung solcher Präparate und besonders beim Umdrehen der Zellen, haben wir uns fast immer überzeugt, dass die Gallencapillaren nicht aus den Zellen begannen, sondern nur auf denselben lagen.

Wenn wir auf Grund unserer Beobachtungen den Anfang der Gallencapillaren im Inneren der Leberzellen zulassen können, so geschieht das nur in folgender Form: Die Gallencapillare dringt nur in den äusseren Theil des Zellen-Protoplasma ein, und es scheint dann, als ob ihr Inhalt unmittelbar mit gelb gefärbten Körnchen und Stäbchen in der Zelle zusammenhinge (s. a. a. O. Tafel XVII, Fig. 8 A). Die letzten liegen schon ganz nahe an dem Zellkerne an einer Seite desselben. Ebensolche, nur einzelne Körnchen beobachtet man, wie wir schon gezeigt haben, in anderen Theilen der Zelle.

Um die Beziehungen der Gallencapillaren zu den Leberzellen besser kennen zu lernen und beobachten zu können, und um möglichst feine Schnitte zu erhalten, haben wir, ausser der beschriebenen, noch folgende Methode angewandt. Die frischen Stücke von icterischer Leber legt man für einen Tag in 5-proc. Lösung von Kali bichr., am zweiten Tage bringt man sie in absoluten Alcohol, am dritten Tag (kleine Stücke) in starke alcoholische Lösung von Bismarckbraun (ungefähr 80 pCt. Alcohol), dann, zum Zwecke der vollständigen Entwässerung, zuweilen noch für einen Tag in absoluten Alcohol. Endlich werden diese Stückchen eingeschmolzen und dann die Schnitte gemacht, welche mit Terpentinöl behandelt und in Canadabalsam conservirt werden. Von solchen Präparaten haben wir die Abbildung Tafel 4, Fig. 5, gezeichnet. Dabei wird das Protoplasma der Zelle schwach braun gefärbt, und die Gallencapillaren färben sich schwarzgrün oder braungrün.

An manchen Stellen des Präparats sieht man deutlich, dass jede Leberzelle von einem aus den Gallencapillaren gebildeten Sechsecke umgeben ist. Zuweilen kann man sehen, dass von der einen oder anderen Seite des Sechseckes die eine Capillare nach dem Innern der Zelle sich richtet und in einiger Entfernung vom Kerne endet. Ob wie hier die wirkliche Endigung der Capillare oder nur das abgeschnittene Stück derjenigen

Gallencapillare haben, welche nach oben oder nach unten geht, ist schwer zu sagen. An den Stellen, wo die Seiten vom Sechseck zusammentreffen, bemerkt man knopfartige Verdickungen oder Tröpfchen. Oft entsprechen diese Tröpfchen Schnittstellen von Gallencapillaren, welche nach oben oder unten gehen. Die Capillaren selbst sehen wie sehr feine Röhrchen aus. Die Galle füllt diese Röhrchen nicht durchweg aus, sondern mit einigen Lücken, weshalb dieselben in Form von Tröpfchen, Körnchen oder Stäbchen erscheinen. Ebensolches Aussehen hat die Galle innerhalb der Gallencapillaren auch an den frischen Lebern. Alles macht den Eindruck, dass die schon erwähnten zertreuten Körnchen von Gallenfarbstoff aus der Zelle in diejenigen Gallencapillaren übergehen, welche in der Zelle anfangen, oder nur an der letzteren liegen, und dann durch die Gallencapillaren weiterziehen.

Krause (Archiv f. mikr. Anatomie, S. 71) sagt über seine Untersuchungen, welche an Hundelebern gemacht wurden: „Sehr oft konnte ich erkennen, wie von der Gallencapillar-Wand stark gefärbte Stränge ausgingen, welche sich verzweigen und in dem Protoplasma der Leberzellen ein äusserst feines Netz mit Knotenpunkten bilden. Garnicht selten bildet eine kleine, hohle, spitz ausgezogene Ausstülpung der Gallencapillare in die Leberzelle den Ausganspunkt dieser Stränge.

v. Kölliker, Sitzungsber. d. Würzburger phys.-med. Gesellschaft, 1893, 2. Sitzung vom 14. Jan. 1893. „Die Nerven der Milz und der Gallencapillaren.“ In der 3. Auflage seiner Gewebelehre hat Kölliker auf Seite 436 wohl zuerst den Satz aufgestellt, dass ein guter Theil der Gallencapillaren keine Netze bildet, sondern blind endet. Von diesem Verhalten gaben die vorliegenden Präparate der Maus und des Kaninchens gute Bilder. Ausserdem aber finden sich an denselben auch noch an manchen blinden Enden und Theilen von geschlossenen Netzen kleine seitliche Nebenästchen, die vielleicht als in das Innere der Leberzellen sich abzweigende Ausläufer zu deuten sind, und die an die Kupffer'schen Vacuolen erinnern.

I. W. Fraser und E. Hewat Fraser (Preliminary note on inter-and intracellular passages in the liver of the frog. Journ.

of Anat. and Physiol. 1895) sagen: „In dem mit Carter's Carmin-Gelatine injicirten Präparate sieht man ein complicirtes Netzwerk von intracellulären Canälchen; zwei Factoren haben dieses bessere Injections-Resultat gefördert: eine dünnere Injectionsmasse und höherer Druck. In einer Zelle im oberen Theile der Zeichnung sieht man ein intraprotoplasmatisches Canälchen in die Zelle eintreten, sich theilen, den Kern umringen und einen intranucleären Zweig absenden u. s. w.“

Nach allem Angeführten kann man Folgendes sagen:

1. Die Wurzeln des Gallengang-Systems liegen in der Leberzelle als intraprotoplasmatische Canälchen, welche besonders den Kern umgeben und im Protoplasma Netze bilden.

2. Ein intranucleäres Canälchen-System, welches mit dem intraprotoplasmatischen communicirt, scheint nicht zu existiren.

3. Die intraprotoplasmatischen Canälchen stehen in directem Zusammenhange mit den Gallencapillaren.

4. Unter normalen Verhältnissen sind die intraprotoplasmatischen Canälchen nicht sichtbar, und wenn sie unter pathologischen Verhältnissen (bei Gallenstauung) sich erweitern und sichtbar werden, so geschieht das auf Kosten der Substanz und des Lebens der Zelle.

5. Während das Protoplasma unter diesen Verhältnissen schnell zu Grunde geht, bleibt der Kern auffallend lange erhalten.

6. Die Galle wird innerhalb der Leberzelle in Form kleinster Tröpfchen in die intraprotoplasmatischen Gallencanälchen ausgeschieden und sammelt sich zuerst in der Umgebung des Kernes an.

## Literatur.

Untersuchungen an Thieren:

Popoff: Ueber die natürliche pathologische Injection der Gallengänge und einige andere bei der Unterbindung des Ductus choledochus bei Thieren beobachtete pathologische Erscheinungen. Dieses Archiv, Bd. 81 S. 524, 1880.

Afanassiew: Ueber Icterus und Haemoglobinurie, hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere, Blutkörperchen zerstörende Agentien. Zeitschrift für klin. Med., Bd. 6, S. 318, 1883.

v. Kölliker: Die Nerven der Milz und der Nieren und die Gallencapillaren. Sitzungs-Berichte der Würzburger med.-phys. Gesellschaft. Sitzung vom 14. Jan. 1893.

Krause: „Beiträge zur Histologie der Wirbelthier-Leber". Archiv f. mikr. Anatomie, Bd. 42, S. 53, 1893.

I. W. Fraser und E. Hewat Fraser: (Preliminary note on inter-and-intracellular passages in the liver of the frog.) Journ. of Anat. and Physiol. XXIX. 1895.

Untersuchungen am Menschen:

Nauwerck: Biologische Gesellschaft zu Königberg, Febr. 1893.

—, Verein für wissenschaftliche Heilkunde, Nov. 4., 1895.

—, Deutsche med. Wochenschr. Vereinsbeilage, 1895.

—, Münchener med. Wochenschr. Nr. 2, Jan. 12, 1897.

Fütterer: „Icteric necrosis and natural injection the intracellular bile passages of the liver." Meeting of the Chicago Pathological society. March 8. 1897. Transactions of the Chicago Pathological society Vol. 2, Dec. 1895 to April 1897, p. 280.

—, „Primary carcinoma of the gallbladder and its sequelae", Meeting of the Chicago Medical Society, April 1st, 1897. Chicago Med. Recorder, Vol. 12.

Browicz: Sitzungen der naturwissenschaftlich-mathematischen Classe zu Krakau, 1. März und 5. April 1897.

—, Die Verschiedenartigkeit der intracellularen Pigment-Ablagerungen in der Leber in Bezug auf Farbe und Aggregat-Zustand und die daraus zu ziehenden Schlüsse. Deutsche med. Wochenschr. No. 23. 3. Juni 1897.

Ausserdem wurde in Bezug auf die Fortführung der Galle bei rückläufigem Strome die Arbeit Gerhardt's erwähnt, doch ist zu bemerken, dass es nicht meine Absicht war, mich weiter mit dieser Frage zu beschäftigen, und dass ich nur diese eine darauf bezügliche Literatur-Angabe gemacht habe, weil sie mir beweisend zu sein scheint.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel IX—XI.

### Tafel IX.

Fig. 1. Stark erweiterte intercelluläre Gallengänge, welche bei ihrer Eröffnung nur grauweissen Schleim, aber keine Galle enthielten.

Fig. 2. Rechts ein erweiterter Gallengang, umgeben von nekrotischem Lebergewebe (Druck-Nekrose).

Tafel X.

Fig. 3. 45-fache Vergrösserung. Leber. Die dunklen Theile im Zustande ikterischer Nekrose.

Fig. 4. 1200-fache Vergrösserung. Leber. In der Mitte intraprotoplasmatische Gallencanälchen, welche dem Kern dicht angelagert sind.

Fig. 5. 1200-fache Vergrösserung. Leber. Intraprotoplasmatische Gallencanälchen in der Umgebung des Kerns.

Fig. 6. 1200-fache Vergrösserung. Leber. Intraprotoplasmatische Gallencanälchen.

Tafel XI.

Fig. 7. 1200-fache Vergrösserung. Leber. In der Mitte der Kern einer Leberzelle, überwölbt von einem Gallencanälchen.

Fig. 8. 1200-fache Vergrösserung. Leber. In der Mitte eine Leberzelle mit vollentwickeltem Gallencanälchen-Netz und völlig erhaltenem Kern.

Fig. 9. 1200-fache Vergrösserung. Leber. In der Mitte eine Leberzelle, deren Canälchennetz und Protoplasma in voller Auflösung begriffen sind.

Fig. 10. 1200-fache Vergrösserung. Leber. In der Mitte die letzten Reste einer Leberzelle. Ikterische Nekrose.

# XX.

## Ein Beitrag zur Lehre von den multiplen Fibromen und ihrer Beziehung zu den Neurofibromen.[1])

Von

Dr. O. Zusch.

Seit den grundlegenden Untersuchungen v. Recklinghausen's[7] über die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen ist die Frage nach der Bildungsart der multiplen Hautfibrome vielfach der Gegen-

[1]) Nach einem Vortrag mit Demonstration der mikroskopischen Präparate, gehalten am 25. Juli 1899 im Naturhistorisch-Medicinischen Verein zu Heidelberg.

stand wissenschaftlicher Forschung gewesen, ohne dass es bisher gelungen wäre, ein völlig einheitliches Resultat bezüglich der Genese und des Ausgangspunktes der genannten Tumoren zu gewinnen.

Während Hilton Flagge[5], in Anlehnung an die Auffassung Beale's[1], die Hypothese vertreten hatte, dass das Fibroma molluscum eine Hypertrophie der beiden äusseren Schichten des Haarfollikels, namentlich desäussern, auch über die Talgdrüse fortgehenden Lagers (longitudinale Faserzüge) sei, wies v. Recklinghausen[7] nach, dass:

1. ausgesprochen multiple Fibrome der Haut mit falschen Neuromen combinirt vorkommen, und dass

2. die multiplen Hautfibrome, wie die falschen Neurome, ihre Entstehung von dem Nerven-Bindegewebe, den Nervenscheiden aus nehmen und in diesem Sinne Neurofibrome, wie die falschen Neurome, sind.

Dabei verwirft er ausdrücklich „die Idee, die Hautfibrome schlechtweg Neurome zu nennen, da die Hautfibrome nicht auf den Nerven und seine Scheide beschränkt bleiben, sondern bei weiterem Wachsthum Stränge bilden, welche auch noch den Scheiden anderer Apparate, der Blutgefässe, der Schweissdrüsen und auch der Haarbälge sich anordnen."

Bald darauf fand Lahmann[9] in einem Falle von multiplen Hautfibromen, dass das Fibromgewebe besonders deutlich in den kleineren Geschwülsten den Talgdrüsen, Haarbälgen, Schweissdrüsen und Gefässen sich angliedere, während er in keinem der Tumoren eine Spur von Nervenfasern nachweisen konnte. In einem weiteren, ebenfalls hierher gehörigen Falle dagegen war der Befund im Sinne v. Recklinghausen's positiv. Lahmann stellte daher als Ergebniss seiner Untersuchungen die von der v. Recklinghausen'schen Lehre abweichende Hypothese auf, dass man, unbeschadet der unzweifelhaften ätiologischen und genetischen Einheit, vier verschiedene Kategorien von multiplen Fibromen unterscheiden könne, nehmlich:

1. Fibrome, die von den Nervenscheiden,

2. Fibrome, die von den Gefässscheiden ausgehen,

3. solche, die von den Drüsen der Haut und den bindegewebigen Hüllen der Haarbälge ihren Ausgang nehmen, und

4. gemischte Formen.

Wiewohl nun Kriege[14] gegen diese Auffassung Lahmann's, sowie gegen seine Untersuchungs-Methode Einwände erhob, wurde Lahmann's Annahme doch bald darauf von Philippson[15] aus der Lassar'schen Klinik, wenigstens für den Ausgang der Tumoren von Blutgefässen aus, bestätigt, auch mit Anwendung der von Kriege als allein ausschlaggebend bezeichneten Weigert'schen Methode der Färbung markhaltiger Nervenfasern. Daneben konnte übrigens Philippson für die Angabe Verneuil's[3] einen Belag erbringen, dass auch Muskeln den Mittelpunkt für die Fibrommassen abgeben können.

Auch Giers[17] kam, auf Grund einer kritischen Sichtung von 21 in der Literatur verzeichneten Fällen, welchen er 3 genau untersuchte hinzufügen konnte, zu dem Resultat, „dass mit den Fibromata mollusca gleichzeitig ächte Neurome vorkommen können, dass aber nur ein Theil der Fibromata mollusca von nervösen Elementen herrührt."

Etwas später hat dann Du Mesnil[26], gestützt auf die Ergebnisse eines eingehend untersuchten Falles, nachdrücklich darauf hingewiesen, dass nicht alle Fibromata mollusca mit Fibroneuromen verbunden seien, und dass die Entstehung der multiplen Hautfibrome nicht immer auf eine primäre Wucherung des Peri- und Endoneuriums der Hautnerven zurückgeführt werden könne, dass vielmehr manche Fibromata mollusca durch primäre Wucherung der Bindegewebsscheiden der Gefässe und Drüsen entstehen, wobei dem Gefässsystem die wesentliche Rolle zufalle.

Ebenso konnte Königsdorf[24] in seinem Falle, wo weder Nerven, noch Haarbälge in den Tumoren sich fanden, nur constatiren, „dass der ursprüngliche Sitz wohl für die meisten der Geschwülste in die tiefere Lederhaut verlegt werden dürfe" und auch Löwenstein[30] vermochte in einem weiteren einschlägigen Falle, in welchem er das Weigert'sche Verfahren in Anwendung zog, keine markhaltigen Nervenfasern in den Tumoren nachzuweisen, so dass er kein Bedenken trägt, den Worten Rindfleisch's[31] beizupflichten: „Es ist zweifelhaft, ob das Fibroma multiplex molluscum zu den neurovegetalen Geschwülsten gehört."

Endlich theilte Jordan[28] in Analogie mit diesen Beobachtungen, besonders mit der von Philippson[15], zwei Fälle von congenitaler Elephantiasis mit, in welchen die bindegewebige Neubildung nicht nur den Nerven, sondern auch den Gefässen gefolgt war, und bei denen der Process, wie es schien, wesentlich von den letzteren seinen Ausgang genommen hatte.

Während so die Hypothese Lahmann's von vielen Seiten Bestätigung und Anerkennung fand, trat auf der anderen Seite eine ganze Reihe von Autoren energisch für die anscheinend gefährdete Einheit der Lehre von Recklinghausen's ein.

Vor Kriege hatte schon Kyrieleis[11] an der Hand von 3 Fällen von multiplen Hautfibromen die durch v. Recklinghausen gefundene Entstehungsweise dieser Tumoren von den Nervenscheiden aus bestätigt.

Zu dem gleichen Ergebniss kam dann vor Allem Hürthle[12], welcher den Ausgang von den bindegewebigen Hüllen der Hautnerven für 3 Fälle von multiplen Fibromen nachwies, und für einen Fall von Elephantiasis beider unterer Extremitäten wahrscheinlich machte.

Auch Teichert[13] und, mit exacterer Begründung, Westphalen[16] vertraten die Lehre vom neufibromatösen Character der multiplen Hautfibrome, letzterer auf Grund eines interessanten Falles, in welchem es ausserdem zu sarcomatöser Degeneration eines der Tumoren (in der rechten Kniekehle) mit Metastasen-Bildung in der rechten Lunge und Pleura gekommen war. Während die grösseren Hautknoten nur negative Befunde lieferten, liess sich für die kleineren genau der Nachweis erbringen, „dass Bündel von Nerven in die Tumoren eintraten und sich in denselben verzweigten.“ Westphalen vermuthet, „dass die älteren Hautknoten nur aus dem Grunde nervenfrei erscheinen, weil die Nerven in denselben mit dem Wachsthum der Geschwulst zu weit auseinanderrücken oder zu Grunde gehen.“ Eingesprengten drüsigen Bestandtheilen, sowie den in seinem Falle nicht auffallend hervortretenden Blutgefässen legt er keine Bedeutung für die Genese der Tumoren bei.

Pomorski[32] beschrieb einen seltenen Fall von Rankenneurom der Intercostalnerven, combinirt mit multiplen Haut-

fibromen und mit Neurofibromen der Nervenstämme, wo an der Bildung der Fibromknoten die bindegewebigen Scheiden der Nerven, daneben aber auch die Hüllen der Schweissdrüsen, Gefässe und Haarfollikel betheiligt waren. Die Nebenbefunde waren freilich spärlich. „Zu einem Präparat trat in einem kleinen Knoten eine Nervenprimitivfaser von der Seite her zwischen die auseinander gedrängten Schweissdrüsen; in einem anderen liefen 3 parallel neben einander liegende markhaltige Primitivfasern am unteren Rande des Tumors vorbei. Die den Haarfollikeln zukommende Rolle bei der Entwicklung der Knoten ist übrigens nach Pomorski keineswegs so irrelevant, als von v. Recklinghausen angegeben wurde.

Ferner wurden in zwei weiteren einschlägigen Fällen von Thilow[23] und Kohtz[25] ebenfalls Nervenfasern im Inneren der Tumoren nachgewiesen, und auch Herczel[27] betont in seiner Arbeit über Fibrome und Sarcome der peripherischen Nerven, dass unstreitig in einer ansehnlichen Reihe von Fällen die Nerven und deren Hüllen die Ausgangsstätte der Bindegewebs-Wucherung bilden, und auch beim Anwachsen der Geschwülste das Uebergewicht behalten.

Die Lösung der Frage, warum nur von einzelnen Autoren Nervenfasern in den Tumoren aufgefunden werden konnten, während andere, trotz einwandsfreier Untersuchung negative Ergebnisse erhielten, versuchte kürzlich Soldan[39] zu geben, welcher an vier charakteristischen Fällen die histiogenetische Einheit der Neuromata, Fibromata mollusca und der Elephantiasis congenita erläutert. Nach ihm würde für jede dieser Erkrankungsformen eine reine Fibromatose der Nervenscheiden die Grundlage bilden, wobei sich die Anhangsgebilde der Haut völlig passiv verhielten. Damit sei einerseits die v. Recklinghausen'sche Theorie der selbständigen (wenn auch secundären) Betheiligung der Haut-Anhangsgebilde an der Bildung der Geschwulst für alle Fälle entbehrlich; andererseits liessen sich die negativen Befunde Lahmann's[9], Philippson's[15], Paynes[18] und O. de Crolys[37] bezüglich des Vorhandenseins von Nervenfasern in den Geschwülsten ungezwungen durch die Annahme erklären, dass die Nervenfasern in den Fällen dieser Autoren durch Atrophie zu Grunde gingen.

Ob Soldan mit dieser Hypothese nicht zu weit gegangen ist, muss vorläufig noch dahingestellt bleiben.

Neuerdings glaubt Klebs[25], dass die Lehre v. Recklinghausen's bezüglich des Verhaltens der Nervenfasern innerhalb der Fibromknoten noch einer Erweiterung bedürfe. Während nämlich v. Recklinghausen die multiplen Hautfibrome, ebenso, wie die sogenannten falschen Neurome, als reine Fibrome ansieht, da er „nichts von Proliferation der primitiven Nervenfasern, wie Spaltungen, Vermehrung der protoplasmatischen Zellen der Schwann'schen Scheiden gesehen hatte, ebenso auch nichts, was auf eine Neubildung von marklosen Nervenfasern schliessen liess," — behauptet Klebs, dass auch eine Neubildung von marklosen Nervenfasern in den Neurofibromen nachweisbar sei, analog, wie dies auch Czerny[6] in seinem Falle von Elephantiasis Arabum congenita mit plexiformen Neuromen angenommen hatte. Indess haben die Klebs'schen Angaben seither eine Bestätigung nicht gefunden, und Hürthle[12], Pomorski[22], Bruns[23], Krause[19], Garré[34], Herczel[27] und Jordan[28] konnten sogar mehrfach degenerative und atrophische Vorgänge in den Nerven beobachten: Auseinanderdrängung der Nervenfasern, Verschmälerung und die zuerst von Schuster beschriebene hyaline Degeneration der Markscheiden, Zerklüftung des Marks, Zerfall in homogene, glänzende, stärker lichtbrechende Schollen, die wiederum von kleinsten dunkelbraunen Körnern und feinen Strichen durchsetzt erscheinen" (Herczel[27]), ferner Fettkörnchenzellen in dem an die Stelle der untergegangenen Fasern getretenen fibrillären Bindegewebe (Jordan[28]) u. s. w.

Abweichend von allen bisher angeführten Autoren endlich hält Unna[38], welcher an den Nerven der Neurofibrome keine Veränderungen fand, für den auffallendsten Bestandtheil des Neurofibroms die Mastzellen, welche nach ihm in den grösseren Knoten im Verlaufe der Gefässe meist reichlich angetroffen werden, und bezeichnet als ganz speciell für das Neufibrom charakteristisch die sogen. „Hüllplatte", einen bei Färbung mit polychromem Methylenblau wie die Körner der Mastzellen sich roth färbenden, spongiös gebauten Hof, welcher die meisten Mastzellen umgebe, und auf eine weit getriebene mucinöse Veränderung der Bindegewebszellen zurückzuführen sei.

Ein Rückblick auf die gegebene Literatur-Uebersicht zeigt uns, dass die anatomische Forschung über das Wesen der multiplen Hautfibrome bezüglich der Genese und des Ausgangspunktes derselben ein einheitliches Resultat bisher leider noch nicht ergeben hat, und dass zur Klärung dieser Frage noch weitere exacte Untersuchungen der einzelnen zur Beobachtung kommenden Fälle nothwendig sind.

Es sei mir gestattet, im Folgenden über einen Fall von multiplen Fibromen im Bereich der rechten oberen Extremität zu berichten, der mir von Herrn Hofrath Fleiner gütigst zur Bearbeitung überlassen wurde, und der in mehrfacher Hinsicht ein gewisses Interesse beanspruchen dürfte, insbesondere mit Rücksicht darauf, dass eine analoge Genese, wie sie von Recklinghausen für die multiplen Hautfibrome als Regel betrachtet wird, hier auch für tiefer — subcutan, ja intramusculär — gelegene Fibrome als wahrscheinlich nachgewiesen werden konnte. Die am 20. Juli 1899 aufgenommene Krankengeschichte ist folgende:

Josef M., 17 Jahre, Gymnasiast, Rastadt.

Anamnese: Eltern und zwei Geschwister gesund. Keine Nervenleiden in der Familie, ebenso nie Tumor-Bildungen ähnlich den hier beobachteten. Pat. überstand im ersten Lebensjahr „Gichter" (leichte Convulsionen, Darmstörungen, kein Fieber), im vierten Diphtherie und Lungenentzündung. Vor 6 Jahren „kleines Geschwür" in der rechten Achselhöhle, welches eiterte und nach 14 Tagen verheilte (offenbar Furunkel-Bildung).

Das gegenwärtige Leiden datirt seit 5 Jahren. Damals trat ohne irgend welche bekannte Veranlassung zuerst an der Dorsalseite der Grundphalanx des 4. Fingers der rechten Hand ein kleiner, fast erbsengrosser Knoten auf. Derselbe wuchs allmählich, und es entwickelten sich im folgenden Jahre weitere derartige kleine Knoten in der Umgebung des ersten an dem gleichen Finger, zunächst nur an der Dorsalseite der I. und II. Phalanx, dann auch an deren Volarseite, während das dritte Fingerglied dauernd frei blieb. Im Laufe der letzten drei Jahre kamen fernerhin ganz ähnliche Tumoren am 2. und 3. Finger und in der Vola der rechten Hand, sowie auch am rechten Vorderarm, nahe dem Handgelenk, im mittleren und im proximalen Drittel, und ein besonders grosser im Sulcus bicipitalis intern. des rechten Oberarmes allmählich zur Entwickelung. Die Knoten waren gegen stärkeren Druck oder Schlag ziemlich empfindlich, und verursachten seit etwa einem Jahre auch spontan häufig Schmerzen, die mit leisem Brennen beginnen und manchmal ziemlich intensiv werden. Sie treten oft bei Tage mehrmals auf, zuweilen auch Nachts, wodurch der Schlaf nicht

selten gestört wird, und sind angeblich im Winter stärker, als im Sommer. Feuchte Witterung schien sie weniger ungünstig zu beeinflussen, als Kälte. Die Schmerzen waren von verschieden langer Dauer (Minuten bis zu ca. ½ Stunde) und verschwanden stets durch Eintauchen der Extremität in kaltes Wasser.

Seit ca. 4 Jahren bemerkte Pat., dass der rechte Arm schwächer und weniger leistungsfähiger wurde, als der linke, was besonders beim Heben schwerer Gegenstände hervortrat, und dass die Bewegungen in den Gelenken der rechten oberen Extremität (vom Ellenbogengelenk abwärts) etwas durch die Knotenbildung erschwert und behindert wurden, sodass dieselben langsamer und etwas steifer vor sich gingen, als die entsprechenden der linken Seite, was ihm besonders bei Streckung des rechten 4. Fingers und bei Bewegungen im rechten Ellbogengelenk auffiel. Trotzdem wurde Pat. erst vor 2 Jahren vom Turnen dispensirt.

Ausserdem bestehen seit 2 Jahren Beschwerden beim Schreiben: Schmerzen in den Fingern der rechten Hand und leichte Ermüdung bei längerem Schreiben. (Pat. benutzt auch jetzt noch die rechte Hand zum Schreiben, wie überhaupt bei allen feineren Hantirungen, während er bei gröberen Hantirungen, die mehr Kraft erfordern, ausschliesslich die linke Hand verwendet.)

Sonst hat Pat. keinerlei Klagen: keine Paraesthesien u. s. w., Appetit und Verdauung normal, Schlaf gut, wenn nicht durch die erwähnten Schmerzen gestört.

Status praesens: Pat. ist von kleiner Statur und macht im Ganzen einen schwächlichen Eindruck. Knochenbau ziemlich zart, Musculatur und Fettpolster wenig entwickelt. Kopf relativ gross, Schädelbildung asymmetrisch mit stärkerem Hervortreten der ganzen rechten Kopfhälfte, besonders der Parietal-Gegend. Leichte, wohl auf Rachitis zurückzuführende Thorax-Deformität mit deutlicher Dextroscoliose der mittleren Dorsalwirbelsäule.

Weiterhin fällt bei der Inspection des Kranken eine Verkürzung der rechten oberen Extremität (im Vergleich zur linken) auf, welche, wie die genauere Messung zeigt, aus einer mangelhaften Entwickelung des rechten Vorderarmes und der rechten Hand resultirt. Die Maasse sind folgende:

1. Oberarmlänge (vom Acrom. bis Epicondyl. rad. hum.) beiderseits = 27,7 cm.

2. Vorderarmlänge radialseits (vom Epicondyl. rad. hum. bis Proc. styl. rad.): l. 24,2 cm., r. 23,2 cm.

3. Handlänge (vom Handgelenk bis zum distalen Ende des Mittelfingers): l. 16,2 cm., r. 15,5 cm.

4. Oberarm-Umfang (12 cm oberhalb des Epicond. ext. hum.): l. 18,9 cm., r. 17,1 cm.

5. Vorderarm-Umfang (13 cm. unterhalb des Epicondyl. rad. hum.): l. 15,8 cm, r. 15,1 cm.

Kopf: Haupthaar blond, kein Defluvium. Gesicht und sichtbare Schleimhäute etwas blass. Ausgesprochen rachitische Veränderungen der Zähne: Fehlen des r. ob. inneren Schneidezahns, unregelmässige Stellung der Zähne, typische Terrassenbildung an den oberen Schneidezähnen.

Zunge feucht, nicht belegt. Schilddrüse nicht geschwollen, Stimme rein.

Haut des Stammes, abgesehen von einer kleinen, von der oben erwähnten Furunkel-Bildung herrührenden Narbe in der rechten Achselhöhle, ohne Besonderheiten; insbesondere nirgends Pigmentirungen oder Hautverdickungen.

Bei der genaueren Betrachtung der rechten oberen Extremität fallen nun zunächst am 4. Finger der rechten Hand, im Bereich der I. und II. Palanx, zahlreiche Knoten mit wesentlich dorsaler und volarer Lagerung ins Auge, durch deren Prominenz der Finger im Ganzen verdickt und höckrig erscheint. Die Tumoren sind sämmtlich subcutan gelegen, mehr oder minder verschieblich, und nirgends deutlich adhärent; die Haut über denselben ist dünner, gespannt und an einzelnen Stellen leicht geröthet (kein calor!), die Grösse der Knoten eine verschiedene (von Linsen- bis Kleinkirschgrösse), die Consistenz derb und prall, Fluctuation nicht vorhanden. Die Knoten sind von rundlicher oder längsovaler Form und anscheinend zum Theil (besonders dorsalseits) aus mehreren kleineren confluirt mit Andeutung von rankenartiger Schlängelung. Im Ganzen lassen sich ca 9 getrennte Tumoren am 4. Finger abgrenzen.

Kleinere derartige Knoten finden sich ferner an anderen Stellen der rechten Hand in regelloser Vertheilung, und zwar:

1. zwischen den Metacarpo-Phalangeal-Gelenken des 3. und 4., bezw. des 4. und 5. Fingers je ein fast linsengrosses Knötchen, mehr volar.
2. am 3. Finger
   a) I. Phalanx, nahe dem Metacarpo-Phalangealgelenk, ulnarseits: 1 bohnengrosser Tumor.
   b) I. Phalanx, ulnarseits: 1 erbsengrosser Tumor.
   c) II. Phalanx, ulnarseits: 1 längsovaler, über linsengrosser Tumor.
3. am 2. Finger
   a) I. Phalanx, ulnarseits: 3 Tumoren (1 linsengrosser und 2 kleinere).
   b) II. Phalanx, volar, nahe dem II. Interphalangeal-Gelenk, fast median: 1 über stecknadelkopfgrosser, sehr verschieblicher Tumor.
4. im Bereich der Mittelhand:
   a) etwas proximal von dem Metacarpo-Phalangeal-Gelenk des Daumens, radialseits: 1 bohnengrosser Tumor.
   b) dorsal im Spat. inteross. III ein sehr kleiner, sehr verschieblicher Tumor.
   c) in der Palma manus, fast median, zwischen Daumen und Kleinfingerballen, näher dem ersteren, ein ca. mandelgrosser, wenig verschiebbarer Tumor.

Aehnliche Knoten, meist von ansehnlicher Grösse, sind weiterhin am rechten Vorderarm zu bemerken, sämmtlich volarseits, zum Theil mit sehr tiefer Lagerung, und nur bei sorgfältiger Palpation aufzufinden, zum Theil auch schon oberflächlich sichtbar, und zwar:

1. im distalen Drittel des Vorderarms, nahe dem Handgelenk, in der Medianlinie ein stecknadelkopfgrosses und daneben ein etwa bohnengrosses Knötchen.

2. Im mittleren Drittel ein erbsengrosser, und weiter proximal ein mehr flacher, etwa mandelgrosser, anscheinend etwas gelappter Knoten, beide tief sitzend.

3. Im proximalen Drittel, ulnarseits nahe dem Ellbogengelenk ein oberflächlicher, etwa kleinkirschgrosser, und weiter distal davon, mehr median ein mandelgrosser, schwer aufzufindender Knoten.

Weitaus den bedeutendsten und auffallendsten Knoten endlich hat der rechte Oberarm in seinem distalen Drittel im Sulcus bicipital. intern. aufzuweisen. Dieser Tumor ist über wallnussgross, stark prominent, von allen Knoten der am wenigstens verschiebliche und von etwas weicherer Consistenz; die ihn bedeckende Haut gespannt und dünn, sodass der Sulcus bicipit int. kuppelartig vorgewölbt erscheint; nach der Tiefe zu lässt sich der Tumor nicht genau abgrenzen.

Sämmtliche Knoten — an rechter Hand und rechtem Arm — sind mehr oder weniger druckempfindlich, am meisten der zuletzt erwähnte grösste. Ein Ausstrahlen des Druckschmerzes, etwa dem Verlauf eines Nervenstammes entsprechend, ist nicht zu constatiren.

Am übrigen Körper sind nirgends ähnliche Geschwulstbildungen aufzufinden. Abgesehen vom Nervensystem zeigt der weitere Status wenig Besonderheiten:

In der rechten Achselhöhle 2 harte, etwa kleinkirschengrosse, indolente Lymphdrüsen fühlbar, nach Angabe des Pat. auf die Furunkel-Bildung vor 6 Jahren zurückzuführen.

Sonst keine Drüsenschwellungen. Keine Oedeme. Temperatur 36,8.

Respiration 14 pro Min., ruhig, bilateral gleichmässig.

Herzchoc im IV. und V. JCR. einwärts der linken Mamillarlinie sichtbar und fühlbar, am deutlichsten im IV. JCR., nicht verbreitert.

Radialpuls 84, mittelvoll, gleichmässig, leicht irregulär.

Lungenbefund ohne Besonderheiten. Herzdämpfung: linke Grenze etwas einwärts von der linken Mamillarlinie. I. Ton an der Mitralis etwas unrein. Sonstiger Herzbefund nicht von der Norm abweichend, ebenso der Befund an den Abdominal-Organen.

Harn- und Geschlechts-Apparat normal gebildet; Harn hellgelb, klar, sauer, spec. Gew. 1015, keine Albuminurie, keine Glykosurie. Stuhl hellbraun, geformt, ohne Beimengung.

Nervensystem: Sensorium frei, Schlaf gut, Gedächtniss und Intelligenz gut (Pat. stets primus der Classe), Sprache normal, affective Lage gleichmässig.

Hirnnerven vollkommen frei. Pupillen gleichweit, mittelweit, prompt reagirend auf Lichteinfall und bei Convergenz.

Motilität: Active und passive Beweglichkeit in sämmtlichen Gelenken der rechten oberen Extremität mit Ausnahme des Schultergelenkes erheblich vermindert. Besonders geschieht die Extension und die Supination des rechten Vorderarmes im Cubitalgelenke steifer und weniger ausgiebig, als links, die Extension ist sogar nur bis zu einem stumpfen Winkel (ca. 150°) möglich. Pat. vermeidet sichtlich alle schnellen und excessiven Bewegungen wegen der dabei auftretenden schmerzhaften Spannuug an den beschriebenen Knoten (besonders an dem grössten im Sulc. bicip. int.). Auch im Handgelenk sind die Bewegungen etwas erschwert. In den Fingergelenken sind sämmtliche Bewegungen möglich, doch geschieht die Beugung und Streckung, besonders in den Gelenken des 4. Fingers, weil durch die Knotenbildung behindert, wenig excursiv und mühsam.

Die grobe Kraft der Musculatur des rechten Vorderarmes und der rechten Hand in toto ist stark reducirt (im Vergleich zur gesunden Seite), die Verminderung ist im Ganzen eine durchaus gleichmässige (keine Bevorzugung bestimmter Muskeln oder Muskelgruppen).

Keine Ataxie. Kein Romberg'sches Phaenomen. Keine fibrillären Zuckungen. Gang ohne Besonderheiten.

Die elektrische Untersuchung ergab eine leichte Herabsetzung der quantitativen elektrischen Erregbarkeit (farad. u. galvan.) an den Muskeln des rechten Vorderarmes und der rechten Hand, aber keine Spur von Entartungs-Reaction, auch nicht an den kleinen Handmuskeln. Ebenso ist die mechanische Muskel-Erregbarkeit an der rechten oberen Extremität durchweg erhalten (kurze Zuckungen!)

Sensibilität: in sämmtlichen Qualitäten am ganzen Körper normal.

Reflexe: Plantar-, Cremaster- und Bauchdecken-Reflexe beiderseits lebhaft, ebenso die Patellar-, Achillesschnen- und Adductoren-Reflexe. Biceps- und Triceps-Reflexe beiderseits vorhanden, rechts ein wenig lebhafter, als links, ebenso die (an den unteren Extremitäten fehlenden) Periostreflexe. Kein Patellarklonus, kein Fussklonus.

Blase und Mastdarm frei.

Trophische Störungen: Verkürzung des rechten Vorderarmes und der rechten Hand mit gleichmässiger (auch an den kleinen Handmuskeln: Thenar, Hypothenar, Interossei u. s. w. deutlich ausgesprochener) Atrophie sämmtlicher zugehöriger Muskeln. Vergleiche die Maasse oben. Nagelbetten an den Fingern der rechten Hand — bei sonst normalem Wachsthum der Nägel — stärker gewölbt, als links.

Muskeltonus an der ganzen rechten oberen Extremität im Vergleich zur linken etwas herabgesetzt. Keine vasomotorischen Störungen.

Die oben beschriebenen Tumoren an der rechten oberen Extremität wurden nun zum Theil am 24. Juni und der Rest dann am 15. Juli a. c. jedesmal in Narkose exstirpirt, die Heilung der Schnittwunden war eine reactionslose[1]).

Die Exstirpation ergab Folgendes:

Die Knoten an den Fingern sassen sämmtlich subcutan, ohne aber eine innigere Beziehung zur Cutis zu zeigen (auch sonst keine Adhärenzen). Die am Vorderarm constatirten Tumoren dagegen — wenigstens gilt dies für die beiden proximalen Drittel desselben — lagen wesentlich tiefer, zwischen oberflächlichen und tiefen Muskeln oder auch zum Theil intramusculär, so dass es nöthig war, einzelne Muskelfasern zu durchtrennen, um auf den Tumor zu gelangen.

Sämmtliche Tumoren waren von einer Kapsel (s. u. S. 28) umhüllt; an den grösseren Tumoren des Arms entleerte sich beim Anschneiden der letzteren eine mässige Menge seröser Flüssigkeit. Hier gelang die Abgrenzung der Tumoren nach der Tiefe zu weniger leicht, da die Kapsel stellenweise mit den Muskelfascien (besonders der tieferen Schicht der Vorderarmbeuger), an anderen Stellen aber — besonders am Lacertus fibrosus des M. biceps — mit der aponeurotischen Ausbreitung der Sehnen ziemlich fest verwachsen war, ohne dass in diesen Fällen der Tumor selbst eine innigere Beziehung zu den genannten Gebilden zeigte. Die Kapsel machte somit an diesen Stellen den Eindruck eines den Tumor umhüllenden, in seiner Umgebung mehrfach fixirten Schleimbeutels (vgl. u. S. 32).

Dagegen waren — speciell für die am proximalen Vorderarm-Ende und in der Hohlhand gelegenen Tumoren — zweifellose Beziehungen zu den Sehnenscheiden (der Beuger) nicht zu constatiren; ebenso wenig zeigte die weit in die Tiefe vordringende Kapsel des grössten Tumors (im sulcus bicipit. intern.) eine Communication mit der cubitalen Gelenkhöhle. — Die in der Hohlhand aufgesuchten Tumoren lagen ziemlich tief im subcutanen Fettgewebe und wiesen undeutliche Beziehungen zur Palmar-Aponeurose auf (partielle lockere Adhärenz).

Für die Grösse der Tumoren gelten die oben S. V angegebenen Maasse. Nur die tief liegenden Tumoren des Vorderarms waren erheblich grösser, als angenommen war, bis zur Grösse einer kleinen Walnuss.

Die Form der Tumoren war eine kugelige oder mehr ovaläre, die Oberfläche etwas höckerig, an den grösseren Tumoren des Vorderarms liess sich an einem oder auch an zwei gegenüberliegenden Polen der Geschwulst eine Art Stiel ohne Mühe herauspräpariren.

Die Consistenz der Tumoren war weniger derb, als man vermuthet hatte; von der weisslichen Schnittfläche liess sich ein schleimiger Saft ausdrücken. Einzelne Knoten, besonders der grösste im sulc. bicip. int., waren

[1]) Herrn Prof. Lossen bin ich für die gütige Uebernahme der chirurgischen Behandlung des Kranken zu grossem Danke verpflichtet.

im Innern erweicht und erschienen daher balgartig und mit erweichten, Reiskörperchen-ähnlichen Massen gefüllt.

## Mikroskopische Untersuchung.

Von den extirpirten Tumoren wurden einige in Alcohol gehärtet und die Schnitte theils mit Alauncarmin, theils mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. Für eine grössere Anzahl von Tumoren wurde, — nach Härtung in Müller'scher Flüssigkeit —, die Weigert'sche Methode der Markscheidenfärbung der Nervenfasern in Anwendung gezogen. Endlich wurden auch Zupfpräparate, theils von frischem Tumor-Material, theils von solchem, welches einige Tage lang in Müller'scher Flüssigkeit gelegen hatte, angefertigt und mit 1-proc. Osmiumsäure-Lösung weiter behandelt.

Die einfache Färbung mit Alauncarmin, sowie auch diejenige mit Haematoxylin-Eosin ergaben zunächst die Zusammensetzung der Tumoren aus Fibromgewebe: Balken von fasrigem Bindegewebe, ausgezeichnet durch relativ grossen Zellenreichthum und eine etwas spärliche, zartfibrilläre Zwischensubstanz, die Zellen meist spindelförmig, zum Theil jedoch auch mehr rundlich, bezw. Sternzellenähnlich, wie dies ja bei Fibromen mit noch wuchernden Bindesubstanzzellen vorkommt; nirgends Riesenzellen.

Die einzelnen Fibromgewebs-Balken und -Stränge verband ein lockeres Bindegewebe, in welchem gröbere Fibrillen, sowie die grösseren Blutgefässe verliefen. Der Gefässreichthum war gering, eine Ektasie von Blut- oder Lymphgefässen nirgends zu erkennen. Die gleiche histologische Structur kehrte in jedem der untersuchten Tumoren wieder. Haut-Anhangsgebilde (Schweissdrüsen, Haarbälge) wurden in keinem derselben (auch nicht in den oberflächlich gelegenen der Finger) aufgefunden.

Die Kapsel, welche die Tumoren nach aussen hin abschloss, bestand aus einem derben, fasrigen Bindegewebe; sie war der Tumormasse theils durch eine Schicht von weitmaschigem Bindegewebe locker angefügt und dann leicht abziehbar; theils auch war sie, — an den grösseren Tumoren des Arms, wo eine Ansammlung von seröser Flüssigkeit zwischen Tumor und Kapsel stattgefunden hatte — stellenweise von der Tumormasse abgehoben, so dass sie den grösseren Theil des Tumors wie ein Sack, der seinerseits durch die oben erwähnten Verwachsungen mit Muskelfascien und Sehnen-Aponeurosen mehrfach fixirt war, lose umhüllte.

Das Weigert'sche Färbungs-Verfahren lieferte fernerhin für mehrere der Tumoren den wichtigen Nachweis von markhaltigen, dissociirten Nervenfasern an der Peripherie des Tumorgewebes, welche theils in der zwischen Tumorgewebe und Kapsel gelegenen dünnen Schicht lockeren Bindegewebes als feine Stämmchen in geschlängeltem, gewundenem Verlauf die Oberfläche der Tumoren umzogen, um an einzelnen Stellen anscheinend im Tumorgewebe selbst zu verschwinden, theils auch mit mehr radiärer, dem Centrum des Tumors zustrebender Verlaufsrichtung in grösserer Zahl an der Haupt-Eintrittsstelle der Blutgefässe sich fanden, da wo lockeres Binde-

gewebe eine Art von Hilus für den Tumor bildete. Die Nervenfasern waren durch die deutlich erkennbaren Schmidt-Lantermann'schen Segmentirungen (an einer Faser waren 25 Trichter abzählbar) als solche wohl charakterisirt und von Blutcapillaren sicher zu unterscheiden. Im Inneren der Fibromgewebs-Balken selbst wurden markhaltige Nervenfasern völlig vermisst. Dagegen gelang es durch die Zerzupfungs-Methode in Osmiumsäure leicht, in den stielförmigen Fortsätzen, welche an den grösseren Knoten des Vorderarms auffielen (vgl. S. 26), markhaltige Nervenfasern in grosser Zahl (bis zu ca. 30 Stämmchen) mit parallelem, gegen das Centrum des Tumors gerichtetem Verlaufe, zum Theil auch mit leichter Verästelung, aufzufinden.

Wie verhält es sich nun mit der vermuthlichen Entstehung, — mit dem Ausgangspunkt und der Bildungs-Art der Tumoren im vorliegenden Falle?

Der Sitz der Tumoren gab nach dieser Richtung hin keinen sicheren Aufschluss. Der Umstand, dass viele derselben in der unmittelbaren Nachbarschaft von Sehnen, bzw. auch von Sehnen-Aponeurosen (Palmar-Aponeurose, Lacertus fibrosus des M. bicsep) sich fanden, konnte a priori den Verdacht erwecken, dass in den Sehnen oder deren Scheiden die primäre Bildungsstätte der Tumoren zu suchen sei.

Fibrome von Sehnenscheiden, bezw. auch ächte Sehnen-Fibrome sind neuerdings von Jones Soft[20 1]) und von Sendler[21 2]) beschrieben worden. Die Beziehungen, welche die Tumoren zu den genannten Gebilden zeigen, sind indess in unserem Falle nirgends so innig, dass man eine derartige Provenienz der Geschwülste mit Bestimmtheit annehmen könnte.

Gegen die anfänglich gehegte Vermuthung, dass es sich vielleicht um Sehnenscheiden-Hygrome handle, sprach ferner, abgesehen von der mikroskopischen Structur der Tumoren, schon makroskopisch das Fehlen des für die Hygrome charakteristischen, zerklüfteten, vielkammerigen Baues, worauf ja unlängst besonders Schuchardt[19] wieder hingewiesen hat.

[1]) Jones Soft[20] beschreibt ein den Sehnenscheiden der Hohlhand weit auf Daumen und Zeigefinger folgendes Fibrom.

[2]) Sendler[21] berichtet über ein ächtes Fibrom der Sehnen des Musc. palmar. longus mit consecutiven Reiz-Erscheinungen, später trophoneurotischen Störungen und ascendirender Neuritis im Bereich des Nerv. medianus.

Nebenbei sei hier nochmals des höchst interessanten Verhaltens der Kapsel an den grösseren Tumoren im Bereich des Armes gedacht. Es liegt gewiss nahe, in genetischer Beziehung die hier mehrfach beobachtete Bildung einer durch Serum feucht erhaltenen Höhle zwischen Kapsel und Tumor als einen physiologisch gleichwerthigen Differenzirungs-Vorgang aufzufassen, wie die Entwicklung der normaler Weise am Körper vorkommenden Schleimbeutel. Wie die letzteren dem mechanischen Erforderniss ihre Entstehung verdanken, „die Bewegungen der Weichtheile gegen einander oder gegen den Knochen zu erleichtern" (Heineke[4]), so würde die hier vorhandene Einrichtung dem Zwecke dienen, die durch die tiefliegenden, grösseren Tumoren bedingte Behinderung der freien Verschieblichkeit der Muskeln und Sehnen gegeneinander — wenigstens zum Theil — auszugleichen.

Nächst den Sehnen, bezw. deren Scheiden, könnte man die Fascien für den Ausgang der Tumoren verantwortlich machen. Insbesondere scheint diese Annahme für die in der Tiefe sitzenden, zum Theil intramusculär gelegenen und durch vielfache Verwachsungen der Kapsel mit den angrenzenden Muskelfascien ausgezeichneten Tumoren des Arms zuzutreffen. Ein Wachsthum „von der Fascie nach innen, zwischen die Muskeln oder gar gegen die Gelenke hin" (vgl. oben S. 26) ist ja nach Virchow[3] („Die krankhaften Geschwülste", Berlin 1863, S. 352) gerade für die fascialen Fibrome charakteristisch. Der Consistenz und schleimigen Beschaffenheit nach würden die Tumoren den Fibromata mucosa Virchow's nahe stehen, einer Unterabtheilung der fascialen Fibrome (s. Virchow, ebenda S. 353).

Indess lieferte die mikroskopische Untersuchung für die grösseren Tumoren des Vorderarms an mehreren derselben den Nachweis von markhaltigen Nervenfasern in den an einem oder auch an zwei gegenüberliegenden Polen der Geschwulst bei der Extirpation bemerkten stielartigen Fortsätzen.

Aus diesem Grunde und mit Rücksicht darauf, dass an der Peripherie einzelner Tumoren ebenfalls markhaltige Nervenfasern, wenn auch nur in geringer Zahl gefunden wurden, welche an verschiedenen Stellen im Tumorgewebe selbst zu ver-

schwinden scheinen, sind wir geneigt, die Tumoren als Neurofibrome im Sinne von ursprünglich paraneurotischen Geschwülsten anzusehen, die mit der Zeit von ihrem Mutterboden sich allmählich lostrennten, wies dies auch Lahmann[5] in seinem zweiten Falle, wo er nur in einem der exstirpirten drei Tumoren Nerven-Elemente nachweisen konnte, für die beiden anscheinend nervenfreien Tumoren angenommen hat. Er stützt diese Vermuthung durch den Hinweis auf das Ergebniss der zur Controle ausgeführten Untersuchung eines sogen. Tuberculum dolorosum, welches früher zweifellos mit einem Nerven zusammenhing, früher ausgesprochen schmerzhaft, mit der Zeit jedoch oberflächlich und wenig empfindlich geworden war, und keine Nerven-Elemente mehr enthielt.

Möglich wäre es ferner, dass in die fibrilläre Substanz der Tumoren eine grössere Anzahl von Nervenfasern, für welche man dann Verlust der Markscheide und Druckatrophie annehmen müsste (vergleiche die Angaben von Krause[19], Hürthle[11], Kriege[14], Pomorsky[22], Vejas[10] u. a.), mit eingegangen wäre, wiewohl die mikroskopische Untersuchung keine sicheren Anhalspunkte nach der Richtung ergeben hat (keine deutlichen degenerativen Erscheinungen an den noch vorhandenen Nervenfasern, keine Fettkörnchenzellen in dem fibrillären Bindegewebe u. s. w.

Was endlich die Entstehungs-Ursache der Tumoren im vorliegenden Fall angeht, so werden wir, da entzündliche und traumatische Einflüsse trotz genauen Befragens nicht zu eruiren sind, auch hier die Möglichkeit einer congenitalen Anlage der Fibrome in Erwägung ziehen müssen, wie sie ja gerade im letzten Jahrzehnt für eine Reihe von Beobachtungen wahrscheinlich gemacht wurde. Ich meine speciell die Mittheilungen von Jürgens[32], Bruns[33], Herczel[27], Jordan[28] und Goldmann[36], welch letzterer nachwies, dass auch die solitären Fibrome der Nervenstämme congenital angelegt sind.

Heredität, deren bedeutsame Rolle bei der Genese der multiplen Fibrome schon von Virchow[3], später von v. Recklhausen[7] (vgl. S. 62 u. f. seiner Monographie über die bis dahin bekannten Fälle) und neuerdings namentlich von Bruns[33] (für

7 unter 42 Fällen), ferner von Herczel[37], Königsdorf[38] u. A. festgestellt wurde, liegt hier nicht vor.

Es erübrigt noch weniger Bemerkungen betreffs der klinischen Besonderheiten unseres Falles.

Zunächst ist erwähnenswerth, dass abnorme Hautpigmentirungen nirgends vorhanden sind. Erst kürzlich haben ja Feindel[40] und Landowsky[41] wegen der Häufigkeit des Zusammentreffens dieser Pigmentirungen mit den Hautknoten und den Nervengeschwülsten diese Trias als Haupt-Symptome der sogenannten Neurofibromatose généralisée Pierre Marie's[42] hingestellt. Vielleicht ist das Auftreten von Pigment-Anomalien bei Neufibromatose stets an das Vorhandensein von cutanen Neurofibromen (den eigentlichen Fibromata mollusca), die hier fehlen, gebunden.

Weiterhin bedarf die Frage, wie die auffallende Hypoplasie des rechten Vorderarms und der rechten Hand zu deuten ist, noch der Erörterung. Das Ergebniss der electrischen Untersuchung, insbesondere das Fehlen von Entartungsreaction, weist mit Bestimmtheit darauf hin, dass eine spinale oder peripherisch-neurotische Erkrankung dieser Hypoplasie nicht zu Grunde liegt. Es bleibt demnach entweder die Annahme einer congenitalen Hypoplasie oder die einer Atrophie in Folge von infantiler Encephalitis übrig. Gegen letztere hinwiederum spricht das Fehlen von Muskel-Contracturen vor dem Auftreten der Tumorbildungen, in geringerem Grade auch die nachträglich von der Mutter gegebene ausdrückliche Versicherung, dass eine Lähmung des Armes nie, auch nicht vorübergehend in der Kindheit des Patienten von ihr bemerkt wurde, und es erscheint somit am wahrscheinlichsten, die Ursache für die mangelhafte Entwicklung der Extremität in einer congenitalen Bildungs-Hemmung zu suchen. Insbesondere ist wohl die auffallende Verkürzung der Knochen als die Folge einer solchen congenitalen Störung anzusehen. Für die Atrophie der Muskeln ist daneben jedenfalls auch die durch die Schmerzen bei Bewegungen bedingte partielle Inactivirung der Extremität ins Auge zu fassen.

Höchst merkwürdig endlich ist im vorliegenden Falle[1]) das gleichzeitige Vorkommen von multiplen Fibromen und einer ausgesprochenen congenitalen Hypoplasie an ein und derselben Extremität. Ob hier zwischen mangelhafter Organ-Anlage einerseits und Geschwulstbildung auf dem Boden einer solchen andererseits ein innerer Connex besteht, mit anderen Worten, ob durch die Hypoplasie eine Disposition für die Entwicklung der Geschwülste geschaffen wurde, muss freilich dahingestellt bleiben.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Hofrath Fleiner für die gütige Ueberlassung des Falles und Herrn Geh. Rath Arnold, sowie Herrn Professor Ernst für die liebenswürdige Unterstützung bei dem anatomischen Theile der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

## Literatur.

1. Beale, L.: Transactions of the pathological society, 1855, VI, 313.
2. Verneuil; Bulletin de la société anatomique, 1858, p. 373.
3. Virchow, R.: Die krankhaften Geschwülste, Berlin, 1863.
4. Heineke, W.: Die Anatomie und Pathologie der Schleimbeutel und Sehnenscheiden. Erlangen, 1868.
5. Hilton Flagge: Medico-chirurg. Transactions. LIII, 1870.
6. Czerny: Langenbeck's Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. XVII, S. 357 u. f. 1874.
7. v. Recklinghausen: Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuromen. Berlin, 1882.
8. Köbner: Multiple Neurome im Bereich des Plex. brach. sin. Cavernöse Angiome, Lymphangiome und Neurofibrome der l. o. Extremität. Dieses Archiv. Bd. 93, S. 345. 1883.
9. Lahmann: Die multiplen Fibrome in ihrer Beziehung zu den Neurofibromen. Dieses Archiv. Bd. 101. 1885.

[1]) Der Fall Köbners[8], bei welchem sich ebenfalls an einer im Längenwachsthum zurückgebliebenen Extremität Neurofibrome fanden, unterscheidet sich von dem unsrigen trotz mancher sonstigen Analogieen — z. B. Muskelatrophien, Veränderungen an den Nägeln (stärkere Wölbung der Nagelplatten) u. s. w. — wesentlich durch die Anamnese (Tumoren schon seit frühester Kindheit!) und durch die zahlreichen dort nachweisbaren Bildungs-Anomalien an den Nerven. Auch wurde eine schwächere Entwicklung der Arterien an der betroffenen Extremität, wie sie Köbner fand, hier nicht beobachtet.

10. Vejas, P.: Ein Fall von Pseudoneurom des Oberschenkels. Aerztl. Intelligenzbl. München, No. 26, 1885.
11. Kyrieleis, A.: Beitrag zu den multiplen Fibromen der Haut. Göttingen 1885. Diss.
12. Hürthle: Beiträge zur Kenntniss des Fibroma molluscum u. der congenitalen Elephantiasis. Tübingen. 1886.
13. Teichert, H.: Ein Fall von Fibroma molluscum. Würzburg. Inaug. Diss. 1886.
14. Kriege: Ueber das Verhalten der Nervenfasern in den multiplen Fibromen der Haut und in den Neuromen. Dies. Arch. Bd. 108. 1887.
15. Philippson: Beitrag zur Lehre vom Fibroma molluscum. Dies. Arch. Bd. 110, 1888.
16. Westphalen: Multiple Fibrome der Haut und Nerven mit Uebergang in Sarcom und Metastasenbildung. Dieses Archiv. Bd. 110. 1887.
17. Giers, Otto: Beiträge zur Casuistik des Fibroma mollusc. Marburg. Inaug. Diss. 1887.
18. Payne: Multiple neurofibromata in connection with molluscum fibrosum. Pathol. Tr. 1887, p. 69.
19. Krause, F.: Ueber maligne Neurome und das Vorkommen von Nervenfasern in denselben. Leipzig 1887.
20. Jones Soft: fibromata of palm of hand. Pathol. Tr., 1887. p. 324.
21. Sendler: Ein ächtes Fibrom der Sehne des Musc. palmar. longus mit consecutiven Störungen im Gebiete des Nerv. medianus. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. No. 26, S. 389, 1887.
22. Pomorski: Ein Fall von Rankenneurom der Intercostalnerven mit Fibroma mollusc. und Neufibromen. Dieses Archiv, Bd. 111, 1888.
23. Thilow, Carl: Beiträge zur Casuistik des Fibroma mollusc. multiplex. Inaug. Diss. Berlin. 1889.
24. Königsdorf, Carl: Ein Fall von Fibroma mollusc. multiplex. Inaug. Diss. Würzburg. 1889.
25. Klebs, E.: Allgemeine Pathologie. Jena, 1889, S. 622.
26. Du Mesnil: Beiträge zur Anatomie und Aetiologie einiger Hautkrankheiten. Würzb. Verhdl., No. 5, 1890.
27. Herczel: Ueber Fibrome und Sarcome der peripherischen Nerven. Ziegler's Beiträge z. pathol. Anat. Bd. VIII. 1890.
28. Jordan: Pathologisch-anatomische Beiträge zur Elephantiasis congenita. Ibidem.
29. Schuchardt, Carl: Die Entstehung der subcutanen Hygrome. Dieses Archiv, Bd. 121, 1890, S. 305.
30. Löwenstein, S.: Ein histol. Beitrag zur Lehre vom Fibroma mollusc. Diss. Würzburg. 1891.
31. Rindfleisch: Lehrbuch der pathol. Gewebelehre. VI. Aufl., S. 335.

32. Jürgens: Zur Casuistik der primären Herzgeschwülste. Berl. klin. Wochenschr. Bd. 18, No. 42. 1891.
33. Bruns: Ueber das Rankenneurom. Beiträge zur klin. Chir. Bd. VIII 1892.
34. Garré: Ueber secundär maligne Neurome. Beitr. z. klin. Chir. Bd. IX, S. 465. 1892.
35. Kohtz, H.: Ein Fall von mutiplen Fibromen der Haut. Diss. Königsberg. 1893.
36. Goldmann: Beitr. zur Lehre von den Neuromen. Beitr. zur klin. Chir. Bd. 10, S. 13, 1893.
37. O. de Croly: Ein Fall von Fibroma molluscum multiplex. Original: Annales et bulletin de la société de méd. IX. Referat im Jahresbericht über die Fortschritte der Medicin. 1894. Bd. II.
38. Unna: Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Abschnitt Keloid-Neufibrom. S. 842 u. 847. Berlin, A. Hirschwald. 1894.
39. Soldan, R.: Casuistischer Beitrag zur Lehre von der histogenetischen Einheit der Neuromata, Fibromata mollusca und der Elephantiasis congenita neuromatodes. Diss. Berlin. 1896.
40. Feindel: Sur quatre cas de neurofibromatose généralisée. Thèse de Paris. 1896.
41. Landowski: La neurofibromatose généralissée. Gazette des hôpitaux. 1896. No. 93.
42. Marie et Bernard: Neurofibromatose généralisée. Gazette des hôpitaux. 1896, S. 305.

# XX.

## Ueber Häufigkeit, Localisation und Ausheilung der Tuberculose

nach 500 Sectionen des Zürcherischen Pathologischen Instituts (Prof. Ribbert)

von

Dr. med. Otto Naegeli,

gew. I. Assistenten des Pathol. anat. Institutes der Universität Zürich

(Hierzu 2 Text-Abbildungen.)

Eine Frage, welche von jeher grosses Interesse erweckte und zahlreiche Untersucher anlockte, ist die Frage nach der Häufigkeit der Tuberculose und im engen Connex dazu eine zweite nach der Ausheilung der Krankheit.

Es ist klar, dass über die Häufigkeit der Tuberculose nur der Sectionstisch Antwort geben kann, und dass das klinische

Forum hier nicht competent ist; denn wie ausserordentlich oft ergibt die genaue Section tuberculöse Veränderungen, die intra vitam nicht die geringsten Symptome gemacht hatten. Wenn nun eine Statistik, die auf Sectionsmaterial basirt, sofort eine grosse Menge von Fehlern ausschaltet, so bleibt sie eben doch Statistik, mit der man bekanntlich beweisen kann, was man will, sofern man sich nicht um die Grundlagen kümmert. Sollen deshalb meine Zahlen Anspruch auf Glauben erheben dürfen, so muss in der ausführlichsten Weise diese Basis der Statistik niedergelegt werden. Ein Umstand scheint mir in erster Linie von höchster Bedeutung, nehmlich, es darf die Häufigkeit und die Localisation der tuberculösen Veränderungen nicht nach den Sectionsprotokollen früherer Sectionen bestimmt werden, so genau dieselben auch niedergelegt sein mögen; sondern es ist unbedingt erforderlich, dass der Untersucher während und nach der Nekroskopie alle Organe auf Tuberculose mit bestimmtem Zwecke prüfe. Welche Differenz zwischen diesen beiden Arten der Procedur entstehen kann, werde ich sofort zeigen. Es ergaben z. B. die ersten 164 Sectionen des Jahres 1896 in unserm Institut nach den Protokollen, die auch ganz geringfügige tuberculöse Veränderungen vielfach erwähnen, eine Häufigkeit der Tuberculose von 40 pCt., also anscheinend eine recht hohe Zahl, die aber später, als mit bestimmtem Zwecke jede Leiche auf Tuberculose untersucht wurde, ganz enorm (97 pCt. für Erwachsene) überholt ward. Die Fehlergrösse ist also derart, dass eine auf dem ersten Wege gewonnene Statistik sofort werthlos erscheint.

Ein ganz anderer Irrthum droht jede auf Sectionsmaterial gestützte Statistik dadurch zu trüben, dass die Zahl der Tuberculosen zu hoch berechnet wird. Da die Leichen der pathologischen Institute fast alle aus Krankenhäusern kommen, in diesen aber viele Opfer der Tuberculose krank liegen und sterben, so liefert das Spital durchschnittlich mehr tuberculöse Affectionen, als auf die ganze Bevölkerung berechnet thatsächlich vorkommen.

In der unter Hanaus Leitung gemachten Arbeit von Schlenker[1]) fanden sich unter 100 Sectionen 35 letale und 31 nicht letal verlaufende

[1]) Schlenker, Beiträge zu der Lehre von der menschlichen Tuberculose. Dieses Archiv, Bd. CXXXIV.

Tuberculosen. Die erste Zahl ist nun offenbar gegenüber der allgemeinen Mortalität an Tuberculose bedeutend zu hoch, denn diese wird für St. Gallen kaum mehr als 15 pCt. betragen. So stellt die abnorm hohe Ziffer lediglich eine künstliche Zahl, nehmlich die Todesfälle des Krankenhauses an tuberculösen Affectionen dar, nicht diejenigen der ganzen Bevölkerung. Nun behaupten ja allerdings Hanau und Schlenker nicht, dass auf Grund ihrer Untersuchungen 66 pCt. aller Menschen an Tuberculose leiden: aber die Praemissen des Schlusses werden vom Leser gewöhnlich vergessen oder doch nicht genügend berücksichtigt, und so pflegt man allgemein, wie ich das schon mehrfach gehört habe, zu sagen, „nach Hanau sind $\frac{2}{3}$ aller Menschen tuberculös," was aber nach den obigen Darlegungen augenscheinlich unrichtig ist.

Für meine Statistik spielt nun dieses Moment der Herkunft der Leichen keine grosse Rolle, einmal weil die Mortalität an Tuberculose für die Serie II nur etwa 21 pCt. beträgt, während dieselbe für das vereinigte Zürich nach den Statistiken der letzten 20 Jahre 15,6 pCt. ausmacht und diese Zahl noch eine kleine Erhöhung erführe, wenn die Todesursachen stets auf Grund von Section festgestellt würden. Es wird aber dadurch der Fehler meiner Zusammenstellung erst recht zu einem minimalen, dass nach meinen Erfahrungen latente Tuberculose bei Erwachsenen in $\frac{77}{80} = 96$ pCt. der nicht letalen Fälle zu erwarten ist, sodass an Stelle der zu viel gerechneten tödtlich verlaufenden einfach latente Affectionen tuberculöser Natur gefunden würden, was für die Häufigkeit der Tuberculose als solche ohne Belang wäre.

Darf jetzt die Basis der Statistik als richtig erachtet werden, so drohen zahllose Fehler in der Untersuchung selbst falsche Resultate zu erzeugen.

Vor Allem bleibt die Möglichkeit bestehen, dass trotz der genauesten Section ein kleiner tuberculöser Heerd übersehen wird. Um diesen Fehler zu vermeiden, bin ich wohl mit einer bisher nicht geübten Genauigkeit vergegangen. Wo die Section nicht sofort zweifellose tuberculöse Veränderungen zu Tage gefördert hat, wurden die herausgenommenen Organe auf das Sorgfältigste auf tuberculöse Veränderungen abgesucht, natürlich in erster Linie diejenigen Stellen, wo Tuberculose am ehesten zu erwarten war. Als solche Praedilectionsstellen κατ' ἐξοχήν erwiesen sich sehr bald die Tracheobronchialdrüsen und die Lungenspitzen, die deshalb einer ganz besonders minutiösen Untersuchung gewürdigt wurden. Jede Lungenhilusdrüse, Bronchialdrüse, Bifurcationsdrüse, Trachealdrüse, Cervicaldrüse wurde auf das Sorgfältigste in feine Schnitte zerlegt und in ähnlicher Weise wurden die

Mesenterial-, Retrovisceral-, zuweilen auch Inguinal- und Axillardrüsen berücksichtigt, besonders dann, wenn vorher eine sicher tuberculöse Affection nicht entdeckt ward. Bei den Lungen wurden die Verwachsungen der Pleurablätter sorgfältig untersucht, und besonders die Spitze auf Narben und Indurationen geprüft. Gewöhnlich ergab schon ein genaues Abtasten der Lunge diejenigen Stellen, wo Veränderungen vorhanden waren. War die Methode nicht von Erfolg gekrönt, so wurde die Lunge durch eine grosse Anzahl von Schnitten zerlegt und auf Heerde geprüft. Selbst die in der Lunge gelegenen Lymphdrüsen, welche sich an die grösseren Bronchen halten, wurden besonders im Oberlappen berücksichtigt und auch die pleuralen Lymphknötchen in den Bereich der Untersuchung gezogen. Es ist klar, dass auch alle andern Organe, Darm, Leber, Milz, Nieren, Genitalorgane, Kehlkopf, Knochen, Haut u. s. w., volle Berücksichtigung fanden, wiederum ganz besonders dann, wenn das Resultat ein negatives zu werden drohte. Selbstverständlich nahm eine derartige Untersuchung ziemlich viel Zeit in Anspruch, aber nachdem ich einmal die Ueberzeugung gewonnen hatte, dass nahezu jede Leiche eines Erwachsenen Tuberculose zu Tage fördern müsse, blieben die Erfolge sehr selten aus, und ich fühlte mich in dieser Auffassung immer sicherer, wenn erst nach längerem vergeblichen Suchen die Ausdauer sich von Erfolg gekrönt sah. In solchen Fällen sass dann gewöhnlich ein kleiner tuberculöser Heerd in einer Tracheobronchialdrüse versteckt.

War der sichere makroskopische Nachweis trotz alledem nicht gelungen, so wurden alle irgendwie verdächtigen Stellen von Lunge und Drüsen nach Zenker-Fixation und Paraffineinbettung mikroskopisch untersucht, wobei die Vorsicht gebraucht wurde, möglichst viele Stellen der Objecte zu treffen. Nicht allzuselten gelang es auf diese Weise, tuberculöse Veränderungen in Fällen zu demonstriren, die nach der bloss makroskopischen Prüfung als negativ hätten aufgegeben werden müssen. Das Mikroskop musste aber auch bei den schon vorher evidenten Tuberculosen die Ausdehnung des Processes in den verschiedensten Organen und die specielle Form der Erkrankung entscheiden. Die auf solchem Wege erlangte Sicherheit belohnte reichlich die allerdings bedeutende Mühe der ganzen Untersuchung.

Die Tuberculose des menschlichen Körpers nimmt so viele verschiedene Gestalten an, ihr Fortschreiten und ihre Ausgänge sind so heterogen, dass es in nicht seltenen Fällen grosse Schwierigkeiten verursachen kann, ob ein pathologischer Process zur Tuberculose oder zu irgend einer andern Affection gehört. Naturgemäss werden Zweifel bei abgelaufenen geheilten und alten Veränderungen am leichtesten auftauchen. Solche Befunde wie Verkäsung, Verkalkung, Narbenbildung, Induration sind ungewöhnlich häufig, und ich darf es selbstverständlich nicht unterlassen, Stellung zu nehmen und zu sagen, was ich zur Tuberculose gezählt habe, wenn nicht der Vorwurf gegen mich erhoben werden kann, ich hätte in dubio leichthin zu Gunsten der Tuberculose entschieden.

Verkäsung ist bei der Tuberculose ein ausserordentlich häufiger Vorgang. Geht es an, jeder der Verkäsung ähnlichen Nekrose den tuberculösen oder nicht tuberculösen Charakter anzusehen? Ich glaube in der grossen Mehrzahl der Fälle ja; ganz besonders dann, wenn ein verkäster Heerd in einer Lymphdrüse gefunden wird, wo etwas anderes als Tuberculose kaum in Betracht fällt. Gummata sind gegenüber der Verkäsung gewöhnlich leicht auszuschliessen; schwieriger fällt die Unterscheidung gegenüber dem Lymphosarcom, dessen speckige Nekrosen grosse Aehnlichkeit haben können. Allein auch da macht die Berücksichtigung der ganzen Affection und die mikroskopische Untersuchung eine sichere Abtrennung nicht allzu schwer. Da sonst andere Erkrankungen praktisch nicht mehr in Betracht kommen, so wurde im allgemeinen ein käsiger Heerd in Lymphdrüsen als Tuberculose angesehen.

Schwieriger kann unter Umständen in der Lunge der makroskopische Entscheid, ob tuberculöse Nekrose, ob nicht, ausfallen. Actinomycose kann ähnlich aussehen, den Geübteren indessen wohl kaum täuschen. Mitunter können auch einfach pneumonische Affectionen, besonders bei Kindern, Schwierigkeiten bieten, oder noch häufiger wird ihre tuberculöse Natur verkannt. Es wurde deshalb ganz gewöhnlich auch bei nur einigermaassen zweifelhaften Befunden der Lunge die histologische Untersuchung vorgenommen, welche den Entscheid spielend erbrachte.

Anders schon verhält sich die Verkalkung, bei der ein tuberculöser Ursprung in der Regel direct nicht mehr bewiesen werden kann. Ich habe zwar eine ganze Reihe verkalkter Hilusdrüsen entkalkt und mikroskopisch untersucht, allein am nekrotischen Material selbst war ein für Tuberculose beweisender Befund nie mehr zu erheben, und nur wenige Male gelang es in der Umgebung des Heerdes noch zweifellos tuberculöse Veränderungen aufzufinden, wodurch dann allerdings eine auf anderer Affection beruhende Genese des Kalkheerdes unwahrscheinlich geworden war. Eine andere, als tuberculöse Genese dieser typischen Verkalkungen in Hilus- und Bronchialdrüsen ist meines Wissens bisher nie behauptet oder bewiesen worden, wie auch Hanau und Schlenker dies aussprechen und Kalkheerde mit dieser Localisation unbedenklich als ausgeheilte Tuberculosen rechnen. Schüppel hat die enorme Verkalkung zahlreicher Mesenterial-Drüsen auf Typhus bezogen; es will mir indessen scheinen, dass der Nachweis dieser Behauptung noch schwieriger zu erbringen sei, als die Annahme einer Tuberculose, welche doch auch in diesen seltenen Fällen die wahrscheinlichere Annahme bilden dürfte. Dass in Folge von Staub-Inhalationen Verkalkung entstehe, ist nicht bewiesen und unwahrscheinlich; auch bei den Knötchen der Steinhauerlunge kommt Verkalkung nicht vor; ihre Härte beruht auf Silikaten. Ob eingedickter Eiter in Bronchial-Drüsen Kalksalze in sich aufnehme, und ob ein solcher Vorgang auch nur einigermaassen häufig sei, vermag ich nicht zu entscheiden; indessen glaube ich nicht, dass damit ernstlich zu rechnen ist. Dagegen giebt es noch eine

Menge Gründe, welche alle mehr oder minder beweisend darauf hin deuten, dass jene scharfabgesetzten, zackigen, oft maulbeerartigen Kalkheerde tuberculösen Ursprungs sind, so das häufige Vorkommen von Uebergängen zwischen Käse und Kalk; dann fällt ausserdem sehr in Betracht, dass, wie in den Jahren von 18 bis etwa 35 Verkäsung in den Bronchial-Drüsen äusserst oft zu erwarten ist, in den Jahren nach 30—35 Verkalkung nahezu immer gefunden werden kann. Was mir indessen noch beweisender zu sein scheint, das ist die oft eigenthümliche und typische Localisation solcher verkalkter Heerde. Wer besonders darauf achtet, wird nicht selten bei geringen, aber zweifellosen Spitzen-Tuberculosen die obersten Hilus-Drüsen verkäst oder bei abgelaufenen tuberculösen Processen verkalkt finden, während alle anderen Drüsen intact getroffen werden; ja mituntor gelingt es, noch intrapulmonal gelegene, den grössern Bronchen der Spitze anliegende Lymphknötchen in gleicher Weise verändert zu sehen. Die Erklärung dieses Befundes liegt auf der Hand. Wer aber einmal mehrere solcher geringfügigen Tuberculosen gesehen hat und den Nachweis der specifischen Infection hat erbringen können, der wird kaum anstehen, ganz ähnliche Bilder, in denen nur in der Lunge eine Narbe mit schiefriger Induration und in den entsprechenden Regional-Drüsen Verkalkung gefunden wird, als Process gleicher Genese nnd gleichen Charakters zu deuten, nur mit dem Unterschied, dass jetzt Heilung der Infection vorliegt. Dieser Auffassung wird man sich um so weniger entziehen können, als eine andere Krankheit mit einem derart typischen Befund nicht in Frage kommen kann. —

Im Anschluss an Verkäsung und Verkalkung bespreche ich wohl am ungezwungensten diejenigen Veränderungen der Lungenspitzen, die damit in engem Causalnexus stehen. In der Lunge können ebenfalls kleine oder grössere Käse- und Kalkheerde gefunden werden. Sitzen dieselben in der Spitze in schiefrig indurirtem Gewebe, so dürfte eine andere Diagnose als Tuberculose fast unwahrscheinlich sein. Im Gegensatz zu den gleichen Befunden in den Bronchialdrüsen lässt sich aber in der Lunge der exacte Nachweis fast jedesmal histologisch und bakteriologisch erbringen, indem die Umgebung typische tuberculöse Veränderungen aufweist. Viel grössere Schwierigkeiten bieten dagegen jene so häufigen schiefrigen Indurationen der Spitze, deren Genese meistens nicht sofort klar ist. Namentlich wird es oft makroskopisch ohne Berücksichtigung anderer Momente unmöglich, sich über dieselben auszusprechen, während es mikroskopisch oft keine Mühe macht, dieselben auf Tuberculose zurückzuführen. In vielen anderen Fällen gelingt dies indessen nicht ohne Weiteres, und deshalb sagen die meisten Autoren, es giebt neben der tuberculösen Cirrhose der Lungenspitze eine andere nicht tuberculöser Natur, die auf Staub-Inhalation, indurativen pneumonischen Processen mannigfacher Art u. s. w. beruhen kann. Ich muss nun zwar sagen, dass diese Ansicht anscheinend manches für sich hat, wenn ich auch im weiteren Fortgang meiner Untersuchungen von derselben immer weniger überzeugt

worden bin. Schon der Umstand, dass in nicht seltenen Fällen, gegen die ursprüngliche Erwartung, mikroskopisch Tuberculose dennoch nachgewiesen wurde, spricht mit etwelcher Wahrscheinlichkeit dagegen. Dann könnte man eben auch behaupten, in jenen Indurationen, in denen etwas für Tuberculose Charakteristisches nicht entdeckt werden konnte, etwas für eine andere Affection mit Bestimmtheit Sprechendes aber auch nicht, liegen ausgeheilte Tuberculosen vor, die als solche der Natur der Verhältnisse nach eben nicht bewiesen werden können. Dann steht sich aber einfach Axiom und Axiom gegenüber. Ich habe daher in solchen Befunden, in denen der Induration als solcher etwas Sicheres nicht zu entnehmen war, stets darnach gesucht, aus dem übrigen Befund Rückschlüsse auf die Narbe zu machen. Zuweilen fehlte in solchen Fällen eine irgend nennenswerthe Anthracosis, wie wiederum selbst bei hochgradiger Anthracosis eine ähnliche Induration der Spitze vermisst wurde. Recht häufig zeigte die schiefrige Verdichtung eine unregelmässige, aber ganz scharfe Begrenzung, so dass an einen diffusen Process nicht gedacht werden durfte. Sehr oft erwiesen sich die zur Induration gehörenden intrapulmonalen oder Lungen-Hilusdrüsen als deutlich tuberculös verändert, und wie vorher das Vorhandensein einer Induration der Spitze uns in der Ansicht bestärkt hatte, dass die Verkalkung der zugehörigen obersten Hilusdrüsen tuberculöser Natur sei, so dürfen wir nun umgekehrt bei Verkäsung und Verkalkung der Drüsen einen Rückschluss auf die Entstehung der an sich noch unklaren schiefrigen Verdichtung der Lungenspitze uns erlauben. So wird denn wiederum das Gesammtbild aller überhaupt vorkommender Veränderungen zur Diagnosen-Stellung wesentlich beitragen und sichrere Schlüsse gestatten, als ein Symptom als solches allein.

Bei allen jenen Indurationen dagegen, bei denen die besprochenen Verhältnisse nicht entdeckt werden konnten, wo z. B. in den Lymphdrüsen nur Induration oder Anthracosis gefunden wurde, oder wo die schiefrige Verdichtung diffus sich in anthracotischem Lungengewebe verlor, da wurde die Annahme einer Tuberculose fallen gelassen, manchmal, wie ich glaube, allerdings mit Unrecht; allein ein Beweis war dann eben zur Unmöglichkeit geworden.

Die Beziehungen pleuritischer Adhäsionen und Narben zur Tuberculose haben schon mehrfach das Interesse der Forscher erweckt, und es ist gerade auch von Hanau und Schlenker auf ihr ungewöhnlich häufiges Vorkommen bei tuberculösen Lungen-Affectionen hingewiesen worden. Ich halte es indessen für schwer oder unmöglich, an der Leiche noch die Genese der Verwachsungen und Narben darzulegen, wenn nicht das histologische Präparat darüber sofort Aufschluss ertheilt, was indessen fast nur bei frischen Veränderungen der Fall ist. Dann gilt es eben auch hier, wiederum aus der Gesammtzahl und Localisation der übrigen Processe einen Rückschluss auf die Entstehung der Verwachsung oder Narbe zu wagen. Ungemein häufig liegt unmittelbar unter der Adhäsion oder der

narbig verdickten Pleura eine schiefrige Induration, wie sie oben beschrieben wurde; zeigt diese sicher für Tuberculose sprechende Befunde, oder finden sich solche, wie ebenfalls nicht selten, in den nächstgelegenen Hilusdrüsen, dann dürften wir über den Ursprung kaum in Zweifel bleiben. Fehlen dagegen solche aufklärende Momente, oder ist Verkalkung erst in der Bifurcations-Drüse oder in anderen, nicht zu den von der Spitze aus abführenden Lymphwegen gehörigen Drüsen anzutreffen, so wird ja nach dem Gesagten die Untersuchung in Bezug auf das Vorkommen der Tuberculose überhaupt nicht negativ ausfallen; allein ich glaube dann nicht berechtigt zu sein, die Narbe oder Verwachsung mit engerer Wahrscheinlichkeit auf Tuberculose zu beziehen. Wenn man indessen von lockern Verwachsungen absieht und nur die festern, flächenhaften in der Nähe der Lungenspitze in's Auge fasst, so wird man aus den übrigen Sections-Ergebnissen selten genöthigt sein, an etwas Anderes, als an Tuberculose zu denken. Auch die Verdickungen und Narben bieten oft so eigenthümliche Verhältnisse, dass eine Annahme von koniotischen Bronchitiden u. s. w. recht gezwungen erschiene. Meistens sind solche Narben dick, grauweisslich, strahlig, oft ist die ganze Partie gegenüber der Umgebung deutlich und nicht selten beträchtlich eingesunken. Bei ältern Processen ist die Narbe ganz scharf von der intacten Pleura abgesetzt, und es ist dann auch fast regelmässig eine jener scharf abgegrenzten, schiefrigen Indurationen der Spitze zu erwarten. Alle diese Befunde deuten aber auf eine local verlaufende, nicht auf eine diffuse Affection. Was endlich den consequenten Untersucher dieser Veränderungen immer mehr in seiner Auffassung des fast regelmässigen Zugrundeliegens der Tuberculose bestärkt, das ist die ununterbrochene Serie der Uebergangsbilder von typischen Tuberculosen zu jenen Befunden, die an sich allein nichts mehr beweisen, und zu dem gleichen Resultate wird er gelangen, wenn bei jüngern Individuen der Nachweis der Tuberculose in solchen Veränderungen leicht gelingt, derselbe mit dem höhern Alter aber wegen der Ausheilung immer schwerer fällt, obwohl der Gesammteindruck der Affection im Wesentlichen der gleiche geblieben.

Eine Form der Lymphdrüsen-Tuberculose bietet im Gegensatz zu den bisherigen makroskopisch bedeutende Schwierigkeiten in der Erkennung, während diese histologisch in der Regel weniger schwer fällt: Ich meine jene homogen indurirende Art, bei der das Reticulum hyalin degenerirt, auch grosszellige Tuberculose der Lymphdrüsen genannt.

Sie findet sich entweder in der Weise, dass eine grosse Anzahl von Drüsen von ihr gleichmässig betroffen wird und diese dabei in der Regel bedeutend anschwellen, ohne dass man makroskopisch andere Anhaltspunkte (etwa Verkäsung) finden muss; oder es können nur wenige und kleine Drüsen diese Veränderung aufweisen. Es werden dann dem etwas Erfahreneren eigenthümlich transparente glasige Punkte oder Partien ver-

dächtig vorkommen, und bei grösserer Uebung gelingt es ihm, in ihnen diese Form der Tuberculose zu erkennen. Oft bereitet ihr Erkennen gegenüber Lymphosarkom Schwierigkeiten.

In den Lymphdrüsen giebt es endlich noch eine Reihe von Veränderungen, die grob makroskopisch der Tuberculose verdächtig sein können, während die histologische Untersuchung die Grundlosigkeit dieser Annahme erweist. Wenn einzelne Follikel der Drüse anschwellen, so können sie auf dem Schnitt als graugelbliche Knötchen prominiren und tuberculöse Knötchen vortäuschen.

Ungemein häufig sind narbige Indurationen und schiefrig anthrakotische Veränderungen in den Lymphdrüsen, welche mit den Lungen in Beziehung stehen. Liegen auch bei derartigen Sections-Befunden Tuberculosen vor? Ich habe mir die Mühe genommen, bei einer grösseren Anzahl Drüsen mit diesen Umwandelungen mikroskopisch nach der Aetiologie zu forschen, bin darin aber nur höchst selten glücklich gewesen. Auch das Auffinden einzelner Riesenzellen in narbigem Bindegewebe darf natürlich nicht als Beweis angesehen werden, wenn man dann auch die Möglichkeit einer überwundenen tuberculösen Affection nicht von der Hand weisen kann. Ich habe deshalb Veränderungen dieser Art nie als erwiesene Tuberculosen in die Statistik aufgenommen, um ihre Zuverlässigkeit nicht in Gefahr zu bringen.

In keinem Organ begegnet die Feststellung tuberculöser Processe solchen Schwierigkeiten, wie unter Umständen in den Lymphdrüsen. Ich halte es deshalb nicht für nöthig, hier auch für die anderen Organe des Körpers, ähnlich wie ich es für Lunge und Bronchialdrüsen gethan habe, diejenigen Momente anzuführen, welche die Annahme einer Tuberculose als gesichert erscheinen liessen, indem die gleichen Gesichtspunkte geltend waren.

Was den Nachweis der Tuberkelbacillen betrifft, so muss ich ausdrücklich erwähnen, dass ich denselben in sehr vielen Fällen gar nicht versucht habe, und dass mir also der Einwand gemacht werden kann, ich hätte den einzig sicheren Beweis vielfach gar nicht geführt. Diesen Vorwurf würde ich ruhig auf mich nehmen, weil ich in meinem Vorgehen keine Unterlassungssünde erblicken kann. Für diejenigen Fälle, in denen das makro- und mikroskopische Bild typisch dasjenige der Tuberkulose ist, braucht es keinen Bacillen-Nachweis, und das eventuelle Nichtauffinden der Erreger der Krankheit würde die Sicherheit der Diagnose nicht erschüttern, besonders im Hinblick darauf, dass es dem nur einigermaassen Erfahrenen zu bekannt ist, welche Schwierigkeiten der Nachweis der Tuberkelbacillen im Gewebe bereiten kann. Durch das Postulat des Bacillen-Nachweises gingen dann auch alle ausgeheilten Tuberculosen für unsere Statistik verloren, und das hiesse denn doch auf einen der interessantesten Abschnitte der Untersuchung verzichten. Es wäre dann auch nicht die dieser Arbeit zu Grunde liegende Fragestellung nach dem Vor-

kommen der Tuberculose in allen ihren Stadien beantwortet, sondern nur ein Theil derselben, nehmlich das Problem des Vorkommens von Tuberkelbacillen. Damit ist nun nicht gesagt, dass ich in zweifelhaften Processen nicht gerne durch den Bacillenfund mir Gewissheit verschafft habe, aber für eine Reihe von Befunden hielt ich denselben nicht für geboten, sofern in der Beurtheilung derselben die nöthige Kritik geherrscht hat. In welchem Grade aber dieselbe gepflegt wurde, glaube ich im Vorangehenden genügend gezeigt zu haben.

Noch sind aber die Bedingungen nicht alle erfüllt, welcher einer Statistik auf einem so complicirten Gebiete zur Glaubwürdigkeit genügen müssen. Es muss nehmlich auch noch mit einer möglichst grossen Zahl gerechnet werden, um allerlei Zufälle, die in einer kleinen Serie viel ausmachen können, in ihren Einflüssen auszuschalten. Andererseits ist ja freilich die ungemein sorgfältige Untersuchung einer kleineren Serie, wie z. B. jene 100 Sectionen von Hanau u. Schlencker, zum mindesten ebenso zuverlässig, als eine weniger eingehende Prüfung eines viel grösseren Materials. Indem meine Serie sowohl auf einer recht ansehnlichen Zahl (über 500 Sectionen) basirt, als auch im Einzelfalle eine bis dahin wohl nicht gepflegte Ausdehnung der Untersuchung aufweist, glaube ich allen berechtigten Forderungen genügt zu haben.

Endlich ist ein Factor von der weittragendsten Bedeutung, die Uebung und Erfahrung des Untersuchers selbst. Ich zögere keinen Augenblick, die niedrigeren Zahlen, die ich Anfangs in Bezug auf die Häufigkeit der Tuberculose erhielt, im Sinne einer zu geringen Erfahrung zu deuten. Dass aber nach längerer Uebung eine auffallende Constanz der Ziffer erzielt wurde, darf wohl so gedeutet werden, dass jetzt die Fehler der früheren Untersuchung vermieden wurden. Es ist dann aber klar, dass für Uebertragung auf allgemeine Verhältnisse nur diese letzteren, zuverlässigsten Zahlen in Betracht kommen.

Es stellte sich bald heraus, dass ein sehr wesentlicher Unterschied besteht zwischen der Häufigkeit der Tuberculose bei Kindern und derjenigen bei Erwachsenen, und dass es nicht angeht, diese beiden Zahlen vereinigt für die einzelnen Affectionen durchzuführen, indem sonst markante Differenzen verwischt werden.

Es dürfte sich nun empfehlen, zuerst einen kurzen allgemeinen Ueberblick auf das Resultat der Statistik in Bezug auf die wichtigsten Gesichtspunkte zu werfen, um später auf Einzelheiten einzugehen.

Serie Ia umfasst 67 Sectionen in der Zeit vom 4. November bis 31. December 1896. Dieselben gaben folgende Verhältnisse:

| | Sectionen | Keine Tuberculose | Tuberculös | pCt. | lethale Tuberculose | pCt. | nicht lethale Tuberculose | pCt. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kinder unter 18 Jahren | 7 | 5 | 2 | 28 | 1 | 50 | 1 | 50 |
| Erwachsene | 60 | 15 | 45 | 75 | 21 | 46⅔ | 24 | 53⅓ |

Serie Ib betrifft 95 Sectionen in der Zeit vom 1. Januar bis 10. März 1897 mit folgender Vertheilung:

| | Sectionen | Keine Tuberculose | Tuberculös | pCt. | lethale Tuberculose | pCt. | nicht lethale Tuberculose | pCt. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kinder unter 18 Jahren | 19 | 18 | 1 | 5 | 4 | 100 | — | — |
| Erwachsene | 76 | 8 | 68 | 90 | 26 | 38 | 52 | 62 |

Serie IIa enthält 110 Sectionen vom 28. April bis Juli 1897.

| | Sectionen | Keine Tuberculose | Tuberculös | pCt. | lethale Tuberculose | pCt. | nicht lethale Tuberculose | pCt. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kinder unter 18 Jahren | 15 | 12 | 3 | 25 | 3 | 100 | — | — |
| Erwachsene | 95 | 3 | 92 | 97 | 21 | 23 | 71 | 77 |

Serie IIb enthält 236 Sectionen vom Juli 1897 bis März 1898.

| | Sectionen | Keine Tuberculose | Tuberculös | pCt. | lethale Tuberculose | pCt. | nicht lethale Tuberculose | pCt. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kinder unter 18 Jahren | 47 | 38 | 9 | 24 | 6 | 66⅔ | 3 | 33⅓ |
| Erwachsene | 189 | 3 | 186 | 98 | 42 | 22 | 146 | 78 |

Ein Vergleich der Serien ergiebt, dass durch die fortschreitende Uebung und Erfahrung die anfänglich schon hohen Ziffern von gefundenen Tuberculosen für Erwachsene von 75 pCt. und 90 pCt. auf 97—98 pCt. für die Serie II a und b mit fast 350 Sectionen anwuchs. Es dürfte dieser gefundene Werth ein Maximum darstellen, einmal weil er sich in einer so langen Beobachtungsserie als constant erwies, dann weil eine höhere Zahl wohl nicht herauskommen wird, da erfahrungsgemäss vereinzelte Nekroskopien doch ein negatives Resultat aufweisen. Auch die Zahl der lethalen Fälle, die in der Serie Ib durch Zufälligkeiten abnorm hoch steht, bleibt für die grosse Serie IIa und b mit 23—22 pCt. fast constant, und dürfte deshalb die Durchschnitts-Mortalität an Tuberculose für das Zürcher Spital (siehe oben) darstellen.

Ganz anders verhalten sich diese Ziffern bei den Nicht-Erwachsenen. Einer weit geringeren Häufigkeit tuberculöser Veränderungen steht eine weit

höhere Mortalität gegenüber. Die capitalen Differenzen dieses Verhaltens nöthigen zu einer Trennung in der Besprechung der Befunde. Nun muss ich gleich bemerken: Während ich eine Uebertragung der für Erwachsene gefundenen Resultate auf die Gesammt-Bevölkerung als durchaus erlaubt halte, indem nach den obigen Auseinandersetzungen dafür eine Correctur kaum nöthig ist, so halte ich ein ähnliches Vorgehen mit den Ergebnissen der Kinder-Sectionen als durchaus unstatthaft. Hier sind die besonderen Verhältnisse des Spitales von sehr wesentlichem Einfluss gewesen. Einmal nimmt das Kantons-Spital in Zürich im Ganzen relativ wenig Kinder auf, indem ein besonderes Kinderspital existirt: dann sind unter den unserem Institute vom Kantons-Spital zugehenden Leichen relativ sehr viele Diphtheriefälle, und andererseits äusserst wenige Knochen-Tuberculosen. Diese localen Verhältnisse hatten aber für meine Statistik das Resultat, dass aller Wahrscheinlichkeit nach die Häufigkeit der Tuberculose im Kindesalter zu niedrig befunden wurde. Wie es sich mit dem Procentsatz des letalen Ausganges der Krankheit verhält, ob derselbe zu hoch oder zu niedrig ausgefallen ist, vermag ich ohne Weiteres nicht abzuschätzen.

Wenn ich nun geradezu davor warne, meine für Kinder gefundenen Zahlen als der Wirklichkeit entsprechend entgegenzunehmen, so sind dieselben deshalb doch nicht werthlos, denn das lässt sich aus ihnen mit Sicherheit deduciren, dass im Vergleich zu den Erwachsenen tuberculöse Affectionen bei Kinderleichen weitaus seltener gefunden werden, dass aber auch die Tuberculose im jüngeren Alter viel häufiger ihren Ausgang mit Tod, als mit Heilung nimmt.

Noch muss ich erklären, warum ich die Grenze zwischen beiden Altersstufen mit dem 18. Jahr fixirt habe. Dieselbe ist das Resultat der Erfahrung, dass in den Jahren 14—17 relativ oft noch tuberculöse Processe vermisst werden, in den Jahren 18—20 dagegen ein derartiges Verhalten entschieden selten war. Auch die Mortalität an Tuberculose schien in den Jahren 14—17 höher zu sein, als zwischen 18—20. Die Altersstufe 14. bis 17. Jahr schliesst sich in Bezug auf ihr Verhalten gegenüber der Tuberculose entschieden den kindlichen Verhältnissen an, die Altersstufe 18. bis 20. Jahr weit mehr den Verhältnissen bei Erwachsenen.

## Ergebnisse der Kindersectionen.

Es kamen im Ganzen 88 Leichen zur Autopsie.

Die grosse Mehrzahl, nehmlich $\frac{73}{88}$ und $\frac{68}{88}$, erwiesen sich als frei von tuberculösen Affectionen, obwohl die Untersuchung mindestens ebenso sorgfältig alle Organe berücksichtigte, als bei Erwachsenen. Tuberculös waren $3 + 12 = 15$, aber nur in fünf Fällen gelang es klinisch Tuberculose zu diagnosticiren, während doch nicht weniger als zehn Mal die Affection zum letalen Ausgang geführt hatte. Es ist dies meistens darauf

zurückzuführen gewesen, dass die eigenthümliche anatomische Form der Lungentuberculose im Kindesalter sich der Diagnose des Klinikers entzogen hatte.

Auffallend gering gegenüber den Resultaten bei Erwachsenen sind die Zahlen fortschreitender oder geheilter Tuberculosen des jugendlichen Alters, die nicht schon im Kindesalter lethal geendigt hatten und die durch intercurrente Leiden auf den Sectionstisch gelangten. So konnten unter 88 Sektionen nur vier Fälle als fortschreitende, nicht lethale Tuberculosen, und nur einer als geheilt angegeben werden, und von diesen fünf entfallen drei der Altersstufe über 14. Auch im Vergleich zu den überhaupt gefundenen Tuberculosen dieser Gruppe sind die fortschreitenden nicht lethalen mit $\frac{4}{15}$ und die geheilten mit $\frac{1}{15}$ als Seltenheiten anzusehen.

Welches ist die Localisation der Tuberculose bei Kindern? Da dominiren die Tracheo-Bronchialdrüsen mit $\frac{15}{15}$, das heisst, sie waren in jedem Falle erkrankt; es folgen die Lungen mit $\frac{9}{15}$, die Meningen mit $\frac{4}{15}$, das Gehirn mit $\frac{4}{15}$ Solitärtuberkel; je einmal waren ergriffen Pleura, Pericard, Mesenterialdrüsen, die Drüsen der Porta hepatis, die Tonsille, der Uterus, die Tube, die Leber, die Milz und die Wirbelsäule; dreimal bot sich das Bild der Miliartuberculose, davon zwei Fälle mit acutem, einer mit chronischem Verlauf im Sinne Weigert's.

Die Tuberculose der Tracheo-Bronchialdrüsen fand sich als einzige Tuberculose des Körpers vier Mal.

Viermal liess sich mit Sicherheit feststellen, dass das Fortschreiten der Lymphdrüsen-Tuberculose ein vom Lungenhilus gegen den Hals ascendirendes war, einmal nur ein descendirendes.

---

Was die Form der Tuberculose angeht, so constatirte man in $\frac{14}{15}$ der Fälle Verkäsung, einmal nur Verkalkung, zweimal Verkäsung und Verkalkung neben einander mit Uebergängen.

Hoch interessant sind die Verhältnisse bei der Tuberculose der Lunge im Kindesalter. Zunächst war schon bemerkenswerth, dass in einer Reihe von Fällen zwar die Bronchialdrüsen, nicht aber die Lunge selbst ergriffen waren, und ganz

besonders auffallend ist die Beobachtung, dass selbst die intrapulmonalen Lymphknoten der Lunge ergriffen sind, nicht aber das eigentliche Paremchym. Man sieht daraus die hervorragende Bedeutung der Lymphwege für die Propagation der Tuberculose, und in dieser Auffassung wird man bestärkt, wenn man die Entwicklung der Affection histologisch untersucht. Alsdann erkennt man, dass das Leiden überall längs den Gefässen und Bronchen in den Lymphbahnen fortschreitet und zu einer sehr bedeutenden Verdickung der Alveolarsepten, zur Entwickelung rein interstitiell gelegener Knötchen mit Riesenzellen und Verkäsung führt, während exsudative Processe in den Alveolen ganz oder fast vollständig vermisst werden. Es handelt sich also um jene lymphogene, interstitielle productive Form, um die Tuberculosis peribronchialis et perivascularis.

Sechsmal $\frac{6}{15}$ war die rechte Seite des Respirations-Apparates (Lunge + Bronchialdrüsen) allein erkrankt, nur einmal war die Affection bloss linksseitig, in den übrigen $\frac{8}{15}$ erwiesen sich beide Seiten befallen.

Relativ oft begegnen uns Solitärtuberkel des Gehirns $\frac{4}{15}$, dagegen ist im Vergleich zu Erwachsenen der Procentsatz an Miliartuberculose mit $\frac{3}{15}$ kein ungewöhnlich hoher.

Unser Interesse erweckt endlich die Vertheilung der Tuberculosen auf die verschiedenen Altersstufen.

Zwölf Neugeborene liessen trotz der sorgfältigsten makroskopischen Durchmusterung aller Drüsen und Organe und trotz histologischer Controlle keine tuberculösen Veränderungen entdecken; ebenso wenig ergaben die 16 Sectionen von Kindern unter einem Jahr etwas Verdächtiges. Dagegen lieferte die Altersclasse 1. — 5. Jahr unter 35 Fällen bereits sechs Tuberculosen, die alle als solche lethal verliefen. Nach der Vertheilung auf die verschiedenen Organe waren Lungen und Bronchialdrüsen jedesmal erkrankt, viermal führte Meningitis tuberculosa und Miliartuberculose, zweimal die Lungenaffection (interstitielle lymphogene Tuberculose und käsige Pneumonie) den fatalen Ausgang herbei.

Die folgende Altersstufe 5. — 9. Jahr bot unter zwölf Fällen bereits vier Tuberculosen, von denen drei lethal endigten (zwei Miliartuberculosen, eine Lungentuberculose). Der latent ver-

laufene Fall betraf ein 7jähriges Mädchen mit isolirter ascendirender Tracheo-Bronchial-Drüsentuberculose.

Zu der letzten Altersstufe 9. — 17. Jahr, die ich wegen der relativ geringen Zahl von Fällen zusammenfassen muss, kommen auf 13 Sectionen 5 Tuberculosen, 2 lethale (chron. Miliartuberculose und Meningitis tuberc.) und 3 latente, sämmtlich isolirte Tracheo-Bronchialdrüsen-Affectionen, die in einem Fall durch völlige Verkalkung bereits unschädlich geworden war.

### Ergebnisse der Sectionen Erwachsener.

Wenn ich in dieser Kategorie fortan nur noch S. II berücksichtige, so geschieht dies deshalb, weil diese Serie mit der denkbar grössten Sorgfalt durchgeführt wurde; aber auch aus dem Grunde darf ich S. I nunmehr unberücksichtigt lassen, weil die Zahlen der 2. Serie schon allein gross genug sind, um grobe Zufälle der Statistik auszuschliessen.

Unter 284 Sectionen ergab sich sechsmal (!) Freisein von Tuberculose, 63mal lethaler und 215mal nicht tödtlicher Verlauf der Krankheit.

Wenn ich zunächst auf die sechs Fälle zurückkommen soll, in denen selbst eine möglichst genaue Untersuchung nichts Positives für Tuberculose ergab, so ist schon aus der verschwindenden Kleinheit dieser Zahl der Gedanke auszuschliessen, dass hier eine andere Krankheit das Auftreten der Tuberculose unmöglich gemacht hätte. Solche Ideen über Antagonismus der Tuberculose gegenüber anderen Affectionen sind aber bekanntlich nicht selten ausgesprochen worden. Mehr oder minder verhüllt basiren sie alle noch auf der längst aufgegebenen Krasentheorie und müssen deshalb, wie diese, deren Nachzügler sie darstellen, unseren Augen allmählich entschwinden. Insbesondere ist ein Ausschliessungs-Verhältniss für Carcinom und für Herzleiden behauptet worden, und da ist es immerhin der Erwähnung werth, dass in der S. II sämmtliche 31 Carcinomfälle, und ebenso sämmtliche 36 Herzklappenfehler bis auf einen zweifellos tuberculöse Erkrankungen bei der Section aufzuweisen hatten. Es kann mich dieses Ergebniss in den schon früher verfochtenen Anschauungen über die Combination von Tuberculose und Carcinom[1]) nur bestärken. Sehen wir nun aber zu, bei welchen letalen Leiden nichts von tuberculösen Affectionen entdeckt werden konnte, so waren das je ein Fall von Peritonitis acuta, Compressionsmyelitis nach Trauma, Stichverletzung ins Abdomen, Leber-Cirrhose, Typhus und Endocarditis ulcerosa. Weit wichtiger aber

[1]) Naegeli, Die Combination von Tuberculose und Carcinom. Dieses Archiv Band 148.

als die tödtliche Krankheit scheint mir zur Erklärung dieses Zufalles, der ja selbstverständlich wie immer nur dem Scheine nach, nicht aber in philosophischem Sinne ein Zufall sein kann, das Alter der betreffenden Verstorbenen zu sein; denn wir haben ja in den Kindesjahren ein häufiges Fehlen der Tuberculose constatirt. Da ergiebt es sich denn, dass bei den in Frage stehenden Sectionen relativ junge Leute keine tuberculösen Leiden aufwiesen, denn die Anzahl der Jahre betrug 19, 26, 30, 31, 32, 39. Es ist nun natürlich immer noch möglich, dass trotz allem der eine oder andere kleine Heerd übersehen wurde. Ueber die Geringfügigkeit solcher Heerde zwei Beispiele.

S. Nr. 145. 1898. Frau von guter Constitution. Kretinismus, eine eigentliche Todesursache nicht gefunden. Lungen nicht verwachsen, keine Spur von Narben, nirgends Induration, alle Lymphdrüsen ohne Ergebniss untersucht, dieselben sind klein und nicht einmal eine leichte Induration ist in ihnen aufzufinden. Da fiel nach mehr als halbstündigem Suchen ein winzig kleines, kaum stecknadelkopfgrosses, gelblichgrauliches Knötchen einige Centimeter unterhalb der linken Spitze auf. Makroskopisch konnte man darin kaum Tuberculose erblicken. Unter dem Mikroskope bemerkte man eine innere kernlose Partie, dann eine circuläre, abgrenzende Bindegewebszone, nach aussen allmählich normales Lungenparemchym. Die centrale Stelle erwies sich als Nekrose eines Complexes von nicht mehr als 20 Alveolen, deren Scheidewände alle deutlich zu erkennen waren. Sie gaben indessen, wie der Alveoleninhalt, keine Kerntinction. Um diese kleine Verkäsung reichliches Bindegewebe als locale Abgrenzung und Ausheilung, in den äusseren Partien noch einige Riesenzellen, und zwischen diesen Tuberkelbacillen nachweisbar. Der scheinbar gut abgegrenzte Heerd liess also an seiner Grenze alle Anzeichen einer weiteren Infection erkennen.

S. Nr. 386. 63jährige Frau von mässigem Ernährungszustand, gestorben an Vitium cordis. Lungen vollständig intact, nur beide Spitzen verwachsen, mit kleinen Narben der Pleura und etwas Induration, ohne charakteristische Befunde, aber die oberste linksseitige Hilusdrüse, entsprechend der stärkeren Spitzenaffection links, verkalkt; also alte völlig ausgeheilte Tuberculose. Davon abgesehen nichts Verdächtiges, nur die pleuralen Lymphknötchen leicht prominent, und an der Pleura visceralis am unteren Rande des rechten Unterlappens vorn einige zottige, leicht gestielte, fibromartige Anhängsel. Die mikroskopische Untersuchung ergab aber darin, wie in den pominenten pleuralen Lymphknötchen eine frische active Tuberculose, prachtvolle Epithelioidzellen-Tuberkel mit centraler Verkäsung und zahlreichen Riesenzellen, während die ganze Lunge sonst auch mikroskopisch intact gefunden wurde.

Dass derartig minimale active Tuberculosen sich so und so oft der Beachtung entziehen, ist evident, wenn in diesen Fällen aber noch die Krankheit ausgeheilt wäre, ohne weiter um sich zu greifen, wie das wohl

zweifellos möglich gewesen, dann hätte ein sicherer Nachweis der Affection wohl zu den Unmöglichkeiten gezählt.

### Lethale Tuberculose.

Es ergab sich durch die Untersuchung als allgemeines Gesetz, dass bei den Tuberculosen mit tödtlichem Verlauf niemals ein Organ allein Spuren der Krankheit aufweist, sondern dass alsdann stets noch an anderen Körperstellen, wenn auch mitunter geringe tuberculöse Veränderungen erwartet werden dürfen. Daraus geht aber hervor, dass die Kategorie der lethalen Fälle nicht schlechtweg in Tuberculosen verschiedener Organe weiter classificirt werden kann, sondern dass eine solche Weitergliederung nur möglich wäre unter dem Gesichtspunkt der vorwiegenden Betheiligung. Vorerst erscheint es mir indessen interessant, ganz allgemein nachzusehen, welche Organe bei den tödtlichen Tuberculosen ergriffen waren. Unter den 63 lethalen Fällen dieser Krankheit der SII waren betheiligt: die rechtsseitigen Tracheo-Bronchialdrüsen 54mal, die linksseitigen 55mal, beide zusammen 51mal, die rechtsseitigen allein 3mal, die linken allein 4mal, diese Drüsengruppe überhaupt 58mal. Die rechte Lunge zeigte 56mal, die linke 54mal, beide miteinander 54mal, nur die rechte 2mal, nur die linke 0mal, die Lunge überhaupt 45mal Veränderungen. Gegenüber diesen hohen Zahlen erscheinen die anderen Organe meist bedeutend weniger oft erkrankt. Am häufigsten noch der Darm mit 28 mal, stets secundär, und nur 5 mal konnte makroskopisch bereits eine tuberculöse Affection der Mesenterialdrüsen wahrgenommen werden. 14 mal finden wir eine Betheiligung des Larynx, 11 mal eine solche der Peritonaeums; es folgen darauf Pericard 5, Trachea 4, Urogenital-Organe 3, Knochen 4, Retrovisceral-Drüsen 3, Meningen 3, Leber-Hilus-Drüsen 2, Gehirn, Tonsille, Zunge, Mittelohr, Leber, Milz, Nebenniere, Ovarium 1 mal. In $\frac{1}{63}$ Erkrankungen endlich war Miliartuberculose Todesursache gewesen. — Welche Local-Affection zu dem verhängnissvollen Ausgang geführt hatte, konnte natürlich oft nicht mit Bestimmtheit gesagt werden, dagegen deckt sich diese Frage in praxi mit der andern, wo waren die stärksten Veränderungen anzutreffen, und da erhalten wir denn folgende Zahlen: Lunge 23, Lunge und Peritoneum, beide sehr stark ergriffen, 5, Lunge und Pleura (Pyothorax.

Pneumothorax) 4, Lunge und Meningen 2, Lunge und Urogenital-System 1, Pericard allein 1, Peritoneum ganz vorwiegend 3, Knochensystem 3, Urogenitalsystem 2, Meningen 2. Es wurde aber niemals eine Tuberculose des Darms gefunden, trotzdem das Vorkommen des Leidens in 28 auf 63 Fällen constatirt wurde, welche als die stärkste tuberculöse Affection des Körpers, oder als directe Todesursache hätte bezeichnet werden können; stets waren andere Organ-Erkrankungen im Vordergrund. Ganz analog verhält es sich mit der Tuberculose der Larynx, die ja gleichfalls oft gefunden wurde, die aber in der Serie II nie als bedeutendes, den Tod in erster Linie verursachendes Leiden angesehen werden durfte, während dies in der Serie I bei einer Perichondritis tuberculosa allerdings mit gutem Grund behauptet werden konnte.

Nicht selten konnte ein erheblicher Unterschied der Ausdehnung des tuberculösen Processes in beiden Lungen constatirt werden. Das Lungenleiden dominirte überhaupt in 36 auf 47 (16 Miliar-Tuberculosen abgerechnet) Fällen, also ganz vorwiegend. Sechsmal zeigte die rechte Lunge, fünfmal die linke ein erheblich malignéres Fortschreiten der Erkrankung, so dass die Differenz zwischen rechts und links mitunter einen bedeutenden Grad erreichen konnte.

Welchem Lebensalter gehören diese 63 lethalen Tuberculosen an? Da wird die gegen das Alter zu stetige Abnahme der tödtlichen Erkrankungen recht auffallend. Auf die Alterstufe vom 18.—30. Jahre entfallen 10 Fälle von Lungen-Tuberculose, 3 mit Betheiligung von Lunge und Peritonaeum, 2 mit Ergriffensein von Lunge und Pleura, 2 Urogenital-Tuberculosen, 1 Meningitis tuberculosa, 3 Miliar-Tuberculosen, 1 Knochen-Tuberculose und eine schwere Lungen-Tuberculose mit tuberculöser Meningitis, also im ganzen 23 auf 63 letale Fälle = 35 pCt. der beobachteten tödtlichen Tuberculosen. Indem nun in dieser Altersclasse 63 Leichen mit irgend welchen tuberculösen Veränderungen zur Section gelangten, erhalten wir einen Procentsatz lethaler Fälle dieses Lebensabschnittes von 36 pCt.

Die folgende Decade, 30.—40. Jahr, ergiebt 4 Miliar-Tuberculosen, 5 Lungen-Tuberculosen, 1 Peritonitis und 1 Meningitis tuberculosa, 1 Knochen-Tuberculose und je einmal die com-

binirte hochgradige Erkrankung von Lunge und Peritonaeum, Lunge und Pleura, Lunge und Meningen; das heisst 15 auf 63 lethale Fälle = 24 pCt. und, auf alle Tuberculosen der Decade berechnet, eine Häufigkeit des tödtlichen Ausganges von $\frac{15}{53}$ = 32 pCt.

Die Altersstufe vom 40.—50. Jahre umfasst 5 Miliar-Tuberculosen, 2 Lungen-Tuberculosen, 2 Peritonitiden und je einmal die combinirte schwere Betheiligung von Lunge und Pleura, und Lunge und Meningen, im ganzen 11 tödtliche Fälle $\frac{11}{63}$ = 17 pCt.: auf alle Sectionen gleichen Alters mit irgend welchen tuberculösen Veränderungen berechnet sich der Procentsatz der lethalen zu $\frac{11}{45}$ = 24 pCt.

Zwischen dem 50. und 60. Lebensjahre endigten tödtlich 4 Lungen-Tuberculosen, 2 Miliar-Tuberculosen, 1 isolirte Pericarditis, und je einmal die combinirte Erkrankung von Lunge und Peritonaeum, Lunge und Pleura, Lunge und Urogenital-Organe: mithin $\frac{10}{63}$ = 16 pCt., und auf alle irgendwie Tuberculösen dieses Alters $\frac{10}{50}$ = 20 pCt.

Jenseits des 60. Jahres zählte ich noch eine Miliar-Tuberculose und eine Lungen- und eine Knochen-Tuberculose; die Procentsätze nach bisheriger Berechnung stellen sich zu $\frac{3}{63}$ = 5 pCt. und $\frac{3}{64}$ = 5 pCt.

Unter den lethalen Tuberculosen nehmen die Miliar-Tuberculosen eine ganz isolirte Stelle ein; sie verdienen deshalb hier auch eine besondere Besprechung.

Im Vergleich zu den tödtlichen Tuberculosen der betreffenden Altersclasse erreichen die Miliar-Tuberculosen eine Häufigkeit von 20 pCt. für das Kindesalter, 15 pCt. für die Jahre 18—30, 24 pCt. für 30—40, 30 pCt. für 40—50, 20 pCt. für 50—60, 33 pCt. für höher als 60. Da die Ziffern, mit denen ich rechne, offenbar noch zu klein sind, um Zufälle auszuschliessen, so möchte ich nur das daraus ableiten, dass auch im höhern Alter die miliare Tuberculose nicht allzu selten vorkommt.

Um den Ausgangspunkt der Affection zu finden, habe ich oft lange Nachforschungen nicht gescheut, bin darin aber wenig glücklich gewesen, sofern nehmlich im Sinne Weigert's ein gröberer makroskopischer Durchbruch verlangt wird. Nur einmal liess sich ein grösserer, stark zerfallener Venen-Tuberkel, ein andermal eine ausgedehnte verkäsende Tuberculose des Ductus thoracicus nachweisen. Ich will nun allerdings zugestehen, dass gewiss nach der Section, die im Sectionscurs der Studenten ausgeführt wurde, eine sorgfältige Durchsicht der Venen und des Ductus

thoracicus zur Unmöglichkeit wird, und dass am sichersten der von Hanau vorgeschlagene Gang der Section[1]) gewählt würde. Indessen blieb mein Suchen auch häufig unter den günstigsten Umständen und bei specieller Inangriffnahme des Problems fruchtlos, so dass ich mich der Ansicht nicht verschliesen kann, es seien die von Weigert geforderten groben Durchbrüche, so bestimmt sie auch in einem Theil der Fälle den Ursprung der Miliar-Tuberculose erklären, für einen andern Theil nicht nöthig, und es dürften auch noch andere Momente in Betracht kommen, ohne dass jedesmal die Schwierigkeit des Auffindens der Durchbrüche an Beobachtungs-Fehler denken lässt. Diese Auffassung wird bestärkt durch die Thatsache, dass allein ein grobes mechanisches Einwandern der Bacillen in die Blutbahn lange nicht alle bei den Miliar-Tuberculosen beobachteten Verhältnisse zu erklären vermag (siehe darüber die Arbeiten von Ribbert[2]) und Wild[3]), z. B. nicht die nach vielen Millionen zählenden Tuberkelknötchen, wo bekanntlich der Nachweis der Bacillen an der angeblichen Durchbruchstelle oft so erhebliche Schwierigkeiten bereitet, dann auch nicht das epidemie-ähnliche Auftreten des Leidens. Gerade diese letztere Thatsache kann ich für meine Statistik in auffallender Deutlichkeit demonstriren.

Von November 1896 an fortlaufend numerirt erlagen der Miliar-Tuberculose die Nummern: 4. 7.—63. 137. 153. 160. 162.—220. 233. 234. 239. 260. 264. 266. 276. 282. 287—312. 317. 332—370. 380. 403. — — 556. 558. 569. 571. 584. 587—618. 652. Während die 10 rasch aufeinander folgenden Fälle 220—287 für die klinische Demonstration durch ihr zu rasches Folgen im Sommersemester 1897 geradezu ermüdeten, blieben die Miliar-Tuberculosen darauf volle fünf Monate vollständig aus, bis sie mit Neujahr 1898 wieder einsetzen und bald reichlich genug erschienen. Ich kann in diesem Resultate unmöglich ein Spiel des Zufalles erblicken, um so weniger, als ähnliche Beobachtungen in der Literatur mehrfach erwähnt werden. Es drängt dieses Verhalten ebenso wie noch zahlreiche andere Momente zu der Annahme, dass ein blosser Durchbruch eines Tuberkelbacillen-haltigen Heerdes in die Blutbahn zur Erzeugung der Miliar-Tuberculose noch lange nicht hinreicht, sondern dass hierbei noch eine Reihe von Factoren mit in Frage kommt, die sich vorläufig noch gar nicht übersehen und beurtheilen lassen.

Was die Vertheilung der Knötchen in der Lunge betrifft, so konnte jedesmal das typische Verhalten wahrgenommen werden: in der Spitze zahlreichere und grössere Knötchen, abwärts spärlichere und kleinere. Es scheint dieses Verhalten den sogenannten Pseudo-Tuberculosen nicht zu-

[1]) Sigg, Beiträge zur Lehre von der acuten allgemeinen Miliar-Tuberculose. Inaug.-Diss. Zürich, 1896.

[2]) Ribbert, Deutsche Medicinische Wochenschrift, 1898, No. 1.

[3]) Wild, Ueber die Entstehung der Miliar-Tuberculose. Dieses Archiv, Bd. 149, Heft 1.

zukommen, dagegen für ächte Miliar-Tuberculose in hohem Grade typisch zu sein. Mitunter waren die beiden Lungen verschieden stark befallen, wenn sie auch im Ganzen die regelmässige Abnahme der Knötchen von oben nach unten ebenso bestimmt erkennen liessen. Alsdann fiel mir sehr oft auf, dass diejenige Lunge stärker ergriffen wurde, bei der die Hilusdrüsen stärkere Veränderungen (meist Verkäsung, Verkalkung, Induration) darboten. Sollte die Behinderung des Lymphabflusses Verschiedenheiten erzeugen können?

Es liegt in der Natur der Sache, dass bei Miliar-Tuberculose stets noch tuberculöse Processe chronischer Natur gefunden werden, ohne dass sie gewöhnlich lange gesucht werden müssen. In diesem Sinne zeigten sich ausserdem erkrankt die Lungen in unsern 16 Fällen 12 Mal, die Bronchialdrüsen 14, der Darm 4, Pleura 4, die retroperitonaealen Drüsen 2, Herzbeutel 2, Tonsillen, Mesenterial-Drüsen, Milz, Nebenniere, Larynx je einmal. Als einziges Organ, welches chronische Tuberculose aufwies, ergab sich einmal die Lunge, in einem andern Fall Milz und l. Nebenniere. Im Gegensatz zu den Resultaten anderer Autoren, die bei typischer Miliar-Tuberculose stärkere Lungen-Tuberculose nahezu vermissten und ein gleichzeitiges Vorkommen als Seltenheit hervorhoben, ist mir in nicht wenigen Fällen eine active und ausgedehnte Lungen-Affection aufgefallen.

## Nicht lethale Tuberculosen.

Tuberculose als Nebenbefund bei Sectionen von Leuten, die an irgend welchen anderen Affectionen gestorben waren, wurde nach einiger Uebung so ungeheuer häufig erhoben, dass ich in der Schilderung aller Befunde viele Seiten in Anspruch nehmen müsste. Zunächst stellte es sich heraus, dass die Constitution auf das Leiden keinen Einfluss hatte, wie das wohl a priori hätte vermuthet werden dürfen. Der kräftigste Turner in der Blüthe der Zwanziger Jahre erwies sich als ebenso wenig immun, wie die gracil gebaute schwächliche Fabrikarbeiterin mit flachem Thorax und sogenanntem phthisischem Habitus. Auch ein anderer Einwand, dass vielleicht Tuberculose als Nebenbefund nur bei solchen Verstorbenen zu erheben sei, die lange Zeit an chronischen Affectionen darnieder lagen und dadurch dem eindringenden Virus keine Resistenz geboten hätten, erwies sich sehr bald als nicht stichhaltig. Die acuten Todesfälle bei Traumen aller Art ergaben bei der Nekroskopie keine Ausnahmen von der Regel.

Ein Punkt von hervorragender Bedeutung wird jetzt unter den nicht lethalen Tuberculosen volle Berücksichtigung verlangen.

nehmlich die Frage: darf die erst bei der Section als zufälliger Nebenbefund erhobene Tuberculose als geheilt angesehen werden, oder aber, wäre die Möglichkeit vorhanden gewesen, dass aus dem bisher nicht beachteten Heerde doch noch bei längerem Leben des Individuums eine lethal endigende Tuberculose hervorgegangen wäre? Zweifellos stellen viele schiefrige Indurationen völlig ungefährliche, überwundene Tuberculosen dar, aber in einem ansehnlichen Procentsatz ist bei mikroskopischer Prüfung doch noch ein Bild zu sehen, das den Gedanken an die Möglichkeit eines gelegentlichen Wiederaufflackerns der verderblichen Krankheit nahe legen muss. In dieser Beziehung erscheint mir ein Fall besonders bemerkenswerth: Trotz Abkapselung durch einen Wall von derbem Bindegewebe sind vereinzelte Bacillen auch ausserhalb des eigentlichen Heerdes in dessen Umgebung zu entdecken. Ich weiss mir nicht anders zu helfen, als dass ich neben zweifellos activen und zweifellos inactiven, latenten Tuberculosen noch eine Zwischengruppe einschalte, bei der eine sichere Beurtheilung unmöglich war. Es hätte ja, wie man vielleicht einwenden wird, das Thierexperiment mit solchen zweifelhaften Heerden eine bestimmte Antwort gestattet; es darf aber nicht übersehen werden, dass dadurch ganz andere Verhältnisse geschaffen worden wären.

Angenommen, wir hätten einen solchen kleinen Lungenheerd, der beim Durchschneiden der Lunge zu Gesicht gekommen, dem Peritonaeum oder der vorderen Augenkammer eines Thieres einverleibt, und es wäre nachher Tuberculose des Impfthieres entstanden, so dürften wir daraus nur den Schluss ziehen, dass der menschliche Heerd thatsächlich noch infectionsfähiges Material enthalten habe, nicht aber könnten wir daraus allein die Annahme ableiten, dass der kleine Process dem Träger hätte in Zukunft gefährlich werden können; denn durch das Zerschneiden des Objectes bei der Section oder beim Uebertragen auf Thiere werden wir ja gerade jene, durch die Ausheilung geschaffenen Schutzwehren niederreissen, welche für den Menschen eine weitere Infection zur Unmöglichkeit gemacht hätten. Es können also für den menschlichen Organismus vollständig ungefährliche Veränderungen beim Uebertragen auf Thiere Propagation der Tuberculose zur Folge haben; wie häufig das eintritt, entzieht sich vollständig unserem Wissen.

Verkäsungen frischeren Charakters zählte ich vielleicht nicht immer ganz mit Recht zu den activen Tuberculosen, solche mit allen Uebergängen zu Kalk glaubte ich bereits zu den inactiven

Processen rechnen zu dürfen, besonders wenn der Heerd sehr scharf abgegrenzt war. Die grosszellige Lymphdrüsen-Tuberculose mit homogener hyaliner Umwandlung fügte ich den activen Tuberculosen zu, denn obwohl zweifellos durch die hyaline Degeneration die Zellen erdrückt werden und locale Ausheilungen erfolgen können, geht das Leiden an der Peripherie, durch Bildung neuer Epitheliodzellen-Tuberkel mit Riesenzellen, spärlichen Bacillen und Verkäsung, activ vorwärts. Schwierig kann eine Beurtheilung von schiefrigen Lungen-Indurationen fallen, sofern nicht eine scharfe Abgrenzung vorhanden ist; alsdann muss in erster Linie die mikroskopische Untersuchung zu ihrem Rechte kommen.

Von diesen geschilderten Gesichtspunkten aus glaubte ich von den 217 nicht lethalen Tuberculosen der Serie II. 74 zu den activen, 111 zu den inactiven, ausgeheilten und 32 zu jener Zwischengruppe einfügen zu dürfen, wo ein bestimmteres Urtheil unmöglich ist.

Es wird sich nun empfehlen, die drei geschaffenen Untergruppen isolirt weiter zu besprechen, und dann besonders auch ihr Verhalten in den verschiedenen Altersstufen zu berücksichtigen.

Nicht lethale (meist) latente, active Tuberculosen.

Wenn ich zunächst in dieser Gruppe die Localisation des Leidens ins Auge fasse und dabei im Specialfalle selbst nur die wirklich fortschreitenden Processe berücksichtige, die ungemein oft aber gleichzeitig vorhandenen inactiven tuberculösen Heerde vernachlässige, so ergiebt sich für das Fortschreiten des Leidens unter den 74 Fällen eine Betheiligung der rechten Lunge 5 Mal, der linken 4 Mal, der rechtsseitigen Bronchialdrüsen 17 Mal, der linksseitigen 6 Mal; die Tracheo-Bronchialdrüsen beiderseits waren der Sitz der Progression 11 Mal. In 6 Fällen waren nur rechte Lunge und rechte Drüsenkette befallen, und in zweien linke Lunge und linke Kette. Beide Lungen waren 5 Mal allein erkrankt. Beide Lungen und verschiedene Hilusdrüsen zeigten 7 Mal active Tuberculosen. eine Lunge und der Stamm der Tracheo-Bronchialdrüsen 4 Mal. Im Gegensatz zu diesem enormen Ueberwiegen der Lungen und ihrer Drüsen sind die anderen Localitäten, die noch latente active Heerde aufwiesen, sehr rasch aufgezählt.

Darm 1, Mesenterialdrüsen 1, Pleura und Peritonaeum 1, Pleura 1, Hilusdrüsen und Pleura 2, Urogenitalsystem 1.

Ueber die Formen dieser verborgenen, aber fortschreitenden Tuberculosen werden am besten einige Beispiele orientiren.

S. Nr. 207. 33jähriger kräftiger Mann, gestorben an Mitral-Insufficienz. Ueber beiden Spitzen einige pleuritische Narben ohne andere Veränderungen. Eine Trachealdrüse zeigt einige gelblich-graue Knötchen, die suspect erscheinen. Mikroskopisch prachtvolle Tuberculose mit Riesenzellen und Verkäsung.

23. S. Nr. 219. 59jähriger kräftiger Mann, gestorben an symmetrischer Gangrän. Ueber beiden Spitzen pleuritische Narben und flächenhafte Adhäsionen, darunter die Lunge völlig intact. Erst 3—4 cm. unterhalb der Spitze gut nussgrosse Heerde, genau symmetrisch in beiden Lungen, nur rechts etwas grösser, als links. Die Veränderung besteht aus zahlreichen kleinen käsigen Heerden, zwischen denen öfters noch ein kleiner Bronchus klafft, dessen Lumen spaltförmig verengt ist: Peribronchitis tuberculosa lymphogenen Ursprungs. Am rechten Hilus sitzt noch ein nussgrosser Heerd von gleicher Beschaffenheit.

Eine rechtsseitige Bronchialdrüse mit zahlreichen Käseheerden. Im Körper sonst keine tuberculösen Veränderungen.

24. S.-Nr. 445. 44jähriger sehr kräftiger Italiener, gestorben an Fractur der Wirbelsäule und Compressio medullae spinalis.

Rechte Spitze leicht verwachsen, zeigt auf 2 Franktück grossem Bezirk pleuritische Narben und deutliche, wenn auch geringe Induration; 2 cm. unterhalb davon ein kleines intrapulmonales Lymphknötchen mit zwei stecknadelkopfgrossen Käseheerden; mikroskopisch deutliche Tuberculose. Linke Lunge ganz intact.

Hilusdrüsen rechts verdächtig, kleine gelbliche Fleckung, dabei ziemlich derb anzufühlen; ebenso verhält sich die Bifurcations-Drüse. Mikroskopisch überall hier homogen indurirende Tuberculose mit hyaliner Degeneration des Reticulum, mit Epithelioidzellen-Tuberkeln und Verkäsungen; zahlreiche Riesenzellen.

In welchem Alter wurde nun diese Tuberculose angetroffen, die zwar activ war, aber doch so unbedeutend, dass sie keine oder nur geringe Beschwerden erzeugte? Da ergiebt sich ihr Dominiren in der Jugend und ihr stetes Abnehmen gegen das Alter zu, obwohl sie selbst nach dem 80. Jahre noch constatirt werden konnte; und zwar ist diese Abnahme für meine Statistik sowohl eine absolute, als auch eine relative, berechnet im letzteren Fall auf die in der betreffenden Altersclasse constatirten latenten Tuberculosen.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 18.—30. Jahr | 24 | Fälle | = $\frac{24}{38}$ | der | latenten | = 62 pCt. |
| 30.—40. „ | 16 | „ | = $\frac{16}{38}$ | „ | „ | = 42 „ |
| 40.—50. „ | 10 | „ | = $\frac{10}{34}$ | „ | „ | = 29 „ |
| 50.—60. „ | 9 | „ | = $\frac{9}{40}$ | „ | „ | = 25 „ |
| 60.—70. „ | 8 | „ | = $\frac{8}{30}$ | „ | „ | = 27 „ |
| 70.— x. „ | 7 | „ | = $\frac{7}{29}$ | „ | „ | = 24 „ |

Hier möchte ich nun diejenigen Beobachtungen einschalten, in denen latente Tuberculose zwar constatirt wurde, in denen aber ein auch nur einigermaassen sicherer Entscheid, ob die Affection bereits inactiv oder noch activ sei, nicht gegeben werden konnte. Je nach dem subjectiven Ermessen werden diese Fälle verschiedene Deutung finden; es ist aber vielfach unmöglich, selbst durch eine genaue Beschreibung der Präparate alle diejenigen Momente wiederzugeben, welche für das Urtheil des Obducenten in die Waagschale fallen. Einige Beispiele werden wohl am besten orientiren.

S.-Nr. 412. 39jähriger sehr kräftiger Mann, gestorben an Perityphlitis. Beide Spitzen frei. Linke Spitze eine frankstückgrosse pleuritische Narbe mit deutlicher, scharf abgesetzter Induration. Rechte Spitze einige Narben, geringe Induration und ein haselnussgrosser theils käsiger, theils verkalkter Heerd mit deutlich indurirender, abkapselnder Zone.

S.-No. 463. 66jährige Frau von gutem Ernährungszustand. Todesursache: Mitral-Insufficienz.

Linke Spitze fest verwachsen. Pleura schwartig verdickt, darunter eine walnussgrosse indurirte Partie: schiefrige Induration und kirschengrosse Bronchiektasen; auch rechts pleuritische Narbe mit breiter, schiefriger Induration. Links oberste Bronchialdrüse, noch intrapulmonal gelegen, verkalkt, die folgende ebenfalls. Sonst alle Drüsen unverändert, einige anthrakotisch.

S.-No. 2. 64jähriger Mann mit kräftiger Constitution, Herz-Insufficienz. Pericarditis adhaesiva.

Linke Spitze mit kleiner pleuritischer Narbe ohne Induration. Hilusdrüsen. Bronchialdrüsen unverändert. Synechia pericardii totalis. Eine kleine Mediastinaldrüse zwischen linker Lunge und Pericard gelegen, fest mit letzterem verwachsen, indurirt, enthält verhärtete und verkalkte Theile.

Unter den 32 Beobachtungen dieser Gruppe finden sich diejenigen Processe, deren Charakter als activ oder inactiv zweifelhaft war, vorwiegend in den Bronchialdrüsen, seltener in der Lunge, nie in einem anderen Organ. Dass die Fälle dieser künstlichen Zwischengruppe thatsächlich doch den inactiven

Tuberculosen zuzurechnen sind und die letzten, fast immer ziemlich sicheren Vorstufen derselben darstellen, ergiebt sich aus dem Parallelismus in Bezug auf das Vorkommen in den verschiedenen Alters-Classen mit den inactiven, und aus dem Antagonismus zu den activen Processen in gleicher Beziehung. Es entfallen nehmlich aus dieser Gruppe auf

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18.—30. Jahr | 2 | Fälle | = | $\frac{2}{39}$ | der | in | diesem | Alter | beobachteten | Fälle | = | 5 pCt. |
| 30.—40. | „ 6 | „ | = | $\frac{6}{38}$ | „ | „ | „ | „ | „ | „ | = | 16 „ |
| 40.—50. | „ 6 | „ | = | $\frac{6}{34}$ | „ | „ | „ | „ | „ | „ | = | 18 „ |
| 50.—60. | „ 7 | „ | = | $\frac{7}{40}$ | „ | „ | „ | „ | „ | „ | = | 17,5 „ |
| 60.—70. | „ 5 | „ | = | $\frac{5}{30}$ | „ | „ | „ | „ | „ | „ | = | 17 „ |
| 70.— x | „ 6 | „ | = | $\frac{6}{29}$ | „ | „ | „ | „ | „ | „ | = | 21 „ |

## Latente inactive Tuberculosen.

Nach Ausscheidung der vorhergehenden Gruppen, in denen das thatsächliche Vorhandensein tuberculöser Veränderungen relativ leicht histologisch oder einfach tinctoriell durch Bacillen-Nachweis erbracht werden konnte, bleibt jetzt eine sehr ansehnliche Anzahl Fälle übrig, bei denen der positive Beweis latenter inactiver Tuberculose nach der Natur der Sache nicht direct zu liefern war. Gleichwohl ist aus der Form und typischen Verbreitung (Localisation), aus den zahlreichen Uebergängen dieser Veränderungen zu jenen bei absolut erwiesener Tuberculose der Nachweis des früheren Leidens indirect mit höchster Wahrscheinlichkeit darzulegen, sofern eine peinlich genaue Untersuchung, mit der nöthigen Kritik gepaart, stattgefunden hat. Die hier in Betracht kommenden Veränderungen sind jetzt pleuritische Spitzen-Adhäsionen, pleuritische Narben mit darunter liegenden schiefrigen Indurationen, Kalkheerde in der Lunge, in dem indurirten Gewebe oder viel häufiger in den Tracheobronchial-Drüsen; selten wird eine Veränderung allein (vielleicht von den Kalkheerden abgesehen, für welche eine andere Genese weder erbracht, noch angenommen ist) uns zur Wahrscheinlichkeits-Diagnose genügen, sondern erst die zwischen den einzelnen abnormen Befunden bestehenden Relationen werden unsere Auffassung befestigen. Doch muss ich in theoretischer Beziehung hier auf das Eingangs Erwähnte verweisen; hier will ich nur versuchen, an der Hand einer Anzahl von Fällen auf die Möglichkeit und

den meist sehr hohen Grad der Wahrscheinlichkeit der Diagnose „Tuberculose“ aufmerksam zu machen.

31. S.-No. 24. 65jähriger Mann, sehr kräftige Constitution, gestorben an Pneumonie und eitriger Meningitis.

Beide Spitzen verwachsen; die linke trägt eine starke, fünffrankenstückgrosse pleuritische Narbe mit ½ cm breiter, scharf abgegrenzter schiefriger Induration.

Oberste Hilusdrüse links verkalkt, alle anderen unverändert, ebenso rechte Hilusdrüsen. Ausserdem eine Lymphdrüse im hinteren Mediastinum verkalkt.

32. S.-No. 19. 61jähriger Mann, schlechte Constitution. Cystitis purulenta; paravesicäre Abscesse. Peritonitis purulenta.

Beide Spitzen leicht verwachsen, mit deutlichen, scharf abgegrenzten pleuritischen Narben und deutlicher, 1 cm dicker Induration, darin beiderseits ein kleiner, zackiger Kalkheerd.

Hilusdrüsen links mehrere verkalkt, rechte und die übrigen Drüsen nicht verändert.

33. S.-No. 453. 30jährige Frau, mittlerer Ernährungszustand. Septischer Abort. Lungen-Infarcte, circumscripte Peritonitis.

Beide Spitzen frei, aber beide zeigen zweifrankstückgrosse Narben, darunter deutliche, wenn auch geringe schiefrige Induration ohne besondere Merkmale. Eine intrapulmonal gelegene, dem Bronchus des Oberlappens rechts anliegende Lymphdrüse, 2 cm unterhalb der Spitze, zeigt linsengrossen, maulbeerförmigen Kalkheerd, eine zweite Drüse, nach dem Hilus zu gelegen, aber auch noch intrapulmonal, birgt ebenfalls einen Kalkheerd. Hilusdrüsen selbst beiderseits frei. Eine Trachealdrüse links mit mehreren Verkalkungen.

Wenn ich im Folgendem noch eine Uebersicht der Veränderungen in den Organen bei diesen 111 Fällen von latenten inactiven Tucerculosen gebe, so mache ich ausdrücklich darauf aufmerksam, dass nicht von jeder Veränderung ohne Weiteres eine tuberculöse Genese angenommen werden darf; namentlich ist es bei den Adhaesionen, kleinen Narben und geringen Indurationen unmöglich, zu einem sicheren Urtheil zu gelangen. Dagegen stehe ich nach all dem früher Gesagten nicht an, die Kalkheerde in indurirten Lymphdrüsen als ausgeheilte Tuberculosen anzusprechen, und ebenso die analogen Processe in den Lungen.

Unter 111 inactiven latenten Tuberculosen wurden gefunden:

| | | |
|---|---|---|
| Rechte Lunge: | keine Abnormitäten | 26 Fälle |
| | der Tuberculose verdächtige Veränderungen | 85 „ |
| | und zwar Spitzen-Verwachsungen | 45 „ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Pleuritische Narben | 66 | Fälle |
| | Schiefrige Indurationen | 61 | „ |
| | Kalkheerde in Indurationen | 15 | „ |
| Linke Lunge: | keine Abnormitäten | 30 | „ |
| | der Tuberculose verdächtige Veränderungen | 81 | „ |
| | und zwar Spitzen-Verwachsungen | 40 | „ |
| | Pleuritische Narben | 66 | „ |
| | Schiefrige Indurationen | 58 | „ |
| | Kalkheerde | 11 | „ |
| Beide Lungen intact | | 16 | „ |
| Rechte Hilusdrüsen: Verkalkungen | | 48 | „ |
| nur Induration, nicht anthrakotischer Natur | | 9 | „ |
| Linke Hilusdrüsen: Verkalkungen | | 41 | „ |
| nur Induration, ohne Anthrakosis | | 8 | „ |
| Trachealdrüsen: Verkalkungen | | 35 | „ |
| nur Induration, ohne Anthrakosis | | 6 | „ |
| Tracheo-bronchial-Drüsen intact | | 12 | „ |
| Lungen- und Tracheobronchialdrüsen intact | | nie | |
| Tracheo-bronchial-Drüsen, allein afficirt | | 16 | „ |
| Lungen allein erkrankt | | 9 | „ |
| Ausgedehntere Adhaesionen der Pleura | | 7 | „ |
| Pericarditis adhaesiva | | 1 | „ |
| Verkalkungen der pleuralen Lymphknötchen | | 7 | „ |
| „ der Mesenterial-Drüsen | | 1 | „ |

Prüfen wir endlich auch diese Gruppe auf das Vorkommen der tuberculösen Affection in den verschiedenen Lebensaltern, so entfallen auf die 111 Fälle:

auf die Jahre 18—30, 13 = $\frac{13}{39}$ = 33 pCt. der in diesem Alter mit Tuberculose befundenen Sectionen.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 30.—40. | Jahr | 16 = $\frac{16}{38}$ = 42 | pCt. |
| 40.—50. | „ | 18 = $\frac{18}{34}$ = 53 | „ |
| 50.—60. | „ | 24 = $\frac{24}{40}$ = 58 | „ |
| 60.—70. | „ | 17 = $\frac{17}{30}$ = 56 | „ |
| 70.— x | „ | 16 = $\frac{16}{29}$ = 55 | „ |

---

Die im Vorigen durchgeführte Scheidung aller Sections-Befunde in lethale, latente active und latente inactive Tuberculosen ist nun selbstverständlich eine künstliche, für die Uebersichtlichkeit des Themas getroffene Trennung, und es unterliegt keinem Zweifel, dass inactive Localbefunde auch bei lethalen und activen latenten Tuberculosen angetroffen werden. Alsdann können zwei

Möglichkeiten vorliegen: es kann der Process so ungemein chronisch verlaufen sein, dass locale Heilungen erzielt wurden, dass aber doch an anderen Orten die Tuberculose activ manifest oder latent weiter fortschritt, — oder aber es kann sich handeln um eine frühere, längst ausgeheilte Affection, von der unabhängig eine neue Infection des Körpers mit Tuberkel-Bacillen stattgefunden hat.

Es liegt auf der Hand, dass ein solches Auseinanderhalten die grössten Schwierigkeiten bereiten kann, und ich muss darauf verzichten, für alle Beobachtungen eine derartige Scheidung durchzuführen; sie könnte ohne die grösste subjective Willkür unmöglich getroffen werden, aber in einer Reihe von Fällen mag es immerhin angehen, in der aufgeworfenen Frage eine sichere Antwort zu geben.

39) S.-No. 231. 60jährige Frau, sehr schlechte Constitution. Todesursache: Carcinoma faciei.

Beide Spitzen verwachsen, flächenhafte, ziemlich starke pleuritische Narben und darunter schiefrige Induration ohne typische Merkmale. Hilusdrüsen beiderseits schiefrig indurirt und verkalkt. Von den Trachealdrüsen eine mit maulbeerförmigem Kalkheerd; eine andere grau und derb, verdächtig als Carcinom-Metastase, histologisch active grosszellige Lymphdrüsen-Tuberculose mit hyaliner Degeneration des Reticulum, zahlreichen Riesenzellen und Verkäsungen.

Diagnose: alte inactive Tuberculose der Hilusdrüsen und Trachealdrüsen, wahrscheinlich auch der Lungenspitzen; chronische active Tuberculose einer Trachealdrüse.

40) S.-No. 112. 38jähriger Mann, gute Constitution. Todesursache: Pyaemie, Endocarditis ulcerosa nach Operation eines pararenalen Abscesses, der von einer kleinen frischen Spondylitis tuberculosa ausging.

Beide Spitzen verwachsen, flächenhaft, stärkere pleuritische Narben mit 1—2 cm dicker schiefriger Induration, in der neben einigen scharf abgekapselten, käsig verkalkenden Heerden mehrere zackige Kalkbröckel liegen. Bronchialdrüsen beiderseits theils verkalkt, theils käsig mit Uebergang zu Kalk. Patient litt vor 12 Jahren an klinisch manifester Tuberculose, die nach Aufenthalt im Süden klinisch längst ausgeheilt war.

Diagnose: alte ausgeheilte oder im vollen Ausheilen begriffene Lungen- und Bronchialdrüsen-Tuberculose. Acute Spondylitis tuberculosa.

In einer grossen Anzahl von Beobachtungen war die Annahme einer Reinfectio sehr naheliegend, aber wegen der Schwierigkeit der Verhältnisse nicht genau zu begründen.

Die Resultate unserer Untersuchungen sind nun in mehrfacher Beziehung bemerkenswerth und für die allgemeine Auffassung der Krankheit „Tuberculose" von Wichtigkeit. Das Auffallendste ist wohl die enorme Häufigkeit tuberculöser Veränderungen, die nur zum Theil manifest, viel häufiger latent im menschlichen Organismus getroffen werden. Unsere Zahl, 97 pCt. für Erwachsene, übertrifft noch bei Weitem die Ergebnisse anderer Untersucher, und sie basirt auf einer Statistik, die sowohl wegen ihres Umfanges, als ihrer Genauigkeit Anspruch auf Zutrauen erheben darf. Aber selbst wenn trotz aller Sorgfalt einige Fälle (um viele kann es sich nicht handeln) unrichtiger Weise als positiv gerechnet sein sollten, so könnten sie doch an der nahezu allgemeinen Gültigkeit des Satzes wenig ändern: Jeder Erwachsene ist tuberculös. Dieses Resultat, weit entfernt davon, uns zu erschrecken, birgt vielmehr Trost und Hoffnung in sich; denn da erfahrungsgemäss nicht mehr als $\frac{1}{7}$—$\frac{1}{6}$ der Menschen der schrecklichen Krankheit zum Opfer fällt, so ergiebt sich daraus, dass weitaus die Mehrzahl im Stande ist, den Kampf mit der Tuberculose siegreich durchzuführen, und die Sturmfluth der Bacillen durch die natürlichen Schutzwehren des Organismus einzudämmen und zur Ruhe zu bringen. Es eröffnet sich dadurch auch einer rationellen Therapie die Hoffnung auf Erfolg, indem unsere Resultate zeigen, wie ausserordentlich oft der Körper vermöge seiner natürlichen Schutzeinrichtungen die eingedrungenen Tuberkelbacillen vernichten kann.

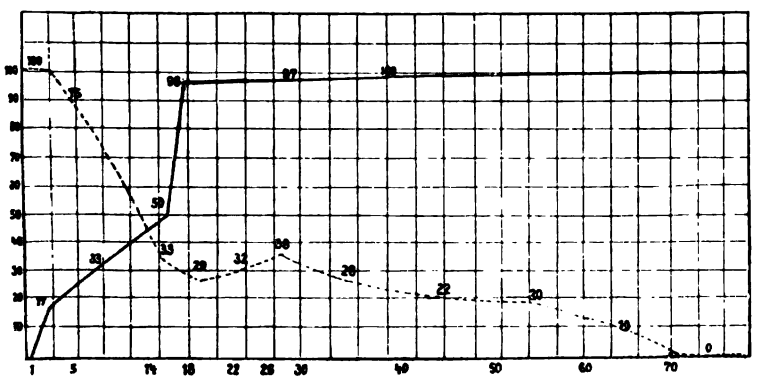
In schlagender Weise erhellt ferner aus dem Verhältniss der lethalen zu den latenten Tuberculosen die ungleich grössere Wichtigkeit der Disposition des Körpers, als die der Infections-Möglichkeit. Diese letztere ist bei der heutigen Verbreitung des Leidens für jeden Menschen wohl eine sehr grosse, und Nichts illustrirt sie besser, als die gefundene Thatsache, dass 97 pCt. der Leichen Erwachsener tuberculöse Veränderungen entdecken lassen. Allerdings wird man sich von der Ansicht emancipiren müssen, dass ein kräftig gebauter Körper, diese oder jene anderweitige Erkrankung (Carcinom, Herzfehler) vor Tuberculose schütze. So einfach liegen die Verhältnisse eben nicht. Disposition und Immunität sind Sammel-

begriffe für eine Menge von Factoren, die uns offenbar erst zum kleinsten Theile bekannt sind, und da die Mächtigkeit der einzelnen Componenten eine ganz verschiedene sein kann, so dürfen wir uns nicht darüber wundern, wenn die Resultirende anders ausfällt, als wir nach der durchaus ungenügenden Kenntniss der Summe und Potenzen der Componnenten erwartet haben. Es lässt sich die Annahme einer localen und allgemeinen Disposition nicht deshalb als unrichtig oder unser Verständniss nicht weiter fördernd zurückweisen, weil wir jetzt noch nicht den grossen Werth in kleine Münze umprägen können, sondern die ungeheure Bedeutung dieser Theorie wird mit jeder intensiven Durcharbeitung der in Betracht kommenden Krankheiten neue Anerkennung finden. So glaube ich auch, dass die vorliegende Statistik in einer Weise die fundamentale Wichtigkeit der Disposition darlegt und mit Zahlen beweist, wie es bisher wohl noch nicht der Fall gewesen. Wenn aber die thatsächlich bestehende Unklarheit der Begriffe Disposition und Immunität für uns etwas Unbefriedigendes einschliesst, so soll daraus die Aufforderung hervorgehen, Umfang und Inhalt dieser Begriffe genauer zu erforschen!

Die Disposition der Erkrankung an Tuberculose ist bekanntlich für verschiedene Thierspecies verschieden. Als das empfänglichste Thier gilt wohl das Meerschweinchen, das wir eben aus diesem Grunde so häufig als Versuchsthier benützen. Man pflegte nun bisher immer diejenige Thiergattung als die am stärksten disponirte zu bezeichnen, bei welcher die Impfung mit tuberculösem Virus am sichersten und schnellsten (lethale) Tuberculose nach sich zog. Von anderen dagegen wurde die Disposition in ihrem Grade nach der Häufigkeit der Spontan-Tuberculosen gemessen. Die beiden Principien harmoniren in ihren Ergebnissen keineswegs. Nach unserer Statistik käme dem Menschen eine unglaublich hohe Disposition für Spontan-Erkrankung zu, dagegen eine relativ geringe (6—7 mal kleinere) für lethalen Verlauf des Leidens, und Angesichts der zahllosen Ausheilungen tuberculöser Affectionen darf man wohl die Behauptung nicht aufrecht halten, es sei der Mensch für lethale Tuberculose so ungemein disponirt. Umgekehrt erliegen die Meerschweinchen fast ausnahmslos der Impf-Tuberculose; ihr spontanes Erkranken

an tuberculösen Leiden wurde aber als selten angesprochen und erst in neuerer Zeit[1]) stärker betont. Was geht daraus hervor? Wohl das, dass man für jede Species auseinander halten muss eine Disposition zur Spontan-Erkrankung und eine Disposition zu lethalem Verlauf des einmal ausgebrochenen Leidens. Die letztere scheint mir die wichtigere zu sein, denn während ein häufiger Befund von Spontan-Tuberculosen offenbar in erster Linie abhängig ist von einer häufigen Gelegenheit zur Infection (und diese bei der lange lebenden Species Homo grösser sein muss, als beim Meerschweinchen), so zeigt ein öfteres Erliegen an Tuberculose eine geringe Widerstandsfähigkeit des Species gegenüber der Krankheit an, und diese letztere ist es doch in erster Linie, was wir uns unter dem Sammelbegriff Disposition denken und vorstellen. Im Folgenden soll nun zunächst die Frage der Disposition des Menschen zu Erkrankung an Tuberculose überhaupt geprüft werden.

Indem ich die Häufigkeit der Tuberculose in jeder Altersstufe procentisch zu den Gestorbenen des gleichen Alters berechnete und auf ein Coordinaten-System eintrug (Curve 1), resultirte eine leicht übersichtliche Curve. Dieselbe ergiebt das




Curve 1. Häufigkeit des Sectionsbefundes Tuberculose, auf 100 Sectionen der gleichen Altersstufe berechnet.

Curve 2. Häufigkeit der lethalen Tuberculose im Verhältniss zu der überhaupt constatirten Tuberculose.

[1]) Mircoli, Ueber latente Tuberculose der Meerschweinchen. Referirt im Centralblatt f. path. Anatomie, 1898, S. 330.

Fehlen tuberculöser Veränderungen bei Neugeborenen und Kindern des ersten Lebensjahres (für unsere Statistik!), sodann eine stetige Steigerung für die Altersstufe 1—5, 5—14, 14—18; dann ein rapides Emporschnellen der Frequenz bis 96 pCt. mit dem 18. bis 30. Jahre, worauf die Curve endlich die vollen 100 pCt. erreicht und sich bis ins hohe Alter auf dieser Höhe hält. — Die Deutung dieses Ergebnisses ist nun nicht so ganz einfach, wenn wir die Frage der Disposition zu Tuberculose in den verschiedenen Altersklassen beantworten sollen; offenbar wäre nehmlich der Schluss durchaus voreilig: die Disposition ist gering in der frühen Jugend, wird sehr gross im dritten Jahrzehnt und endlich 100 pCt. Was nehmlich die Statistik nicht geben kann, und was sich unserer Schätzung absolut entzieht, das ist die Häufigkeit der Infections-Möglichkeit, und doch spielt gerade sie in der aufgeworfenen Frage eine ungemein wichtige Rolle. Der Tuberkelbacillus ist nicht ubiquitär, aber zweifellos häufig: immerhin muss die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind von 10 Jahren Gelegenheit zur Infection gehabt habe, als weit grösser angesehen werden, als für ein Kind von einem Jahr. Doch, wo bietet sich diese Gelegenheit zur Erkrankung? Diese Frage wird von den Medicinern gar verschieden beantwortet werden. Der Bacteriologe ist in der Regel mit seiner Antwort nicht verlegen. Er kennt die Tuberkelbacillen im Sputum, im Strassenstaub, in der Milch, in der Butter, auf dem Fussboden der Zimmer, im Fleisch, in allen Nahrungsmitteln, in der Expirations-Luft der Phthisiker, kurz fast überall; ja ich übertreibe durchaus nicht, wenn ich sage, dass er die Aufwerfung einer solchen Debatte fast lächerlich findet und sie als Anachronismus bezeichnet. Ihm gegenüber wird die Mehrzahl der pathologischen Anatomen den entgegengesetzten Standpunkt einnehmen. Sie werden betonen, dass es durch Einatmung von Staub, der mit Tuberkelbacillen künstlich beladen wurde, nur sehr schwer gelingt, selbst das empfindliche Meerschweinchen zu inficiren, und dass dazu Concentrationen angewandt werden müssen, wie sie in Praxi wohl nie vorkommen. Sie werden darauf hinweisen, wie selten eine primäre Tonsillar-Tuberculose vorkommt, und wie eine primäre Darm-Tuberculose überhaupt noch nicht einwandsfrei erwiesen ist. Sie werden hervorheben, wie bei Phthisen Monate-

lang massenhaft Bacillen im Sputum gefunden werden können, ohne dass deshalb nothwendig eine secundäre Darm-Infection gefunden werden muss, wozu doch wahrhaftig Gelegenheit in Fülle geboten war. Sie werden die bakteriologischen Untersuchungen des Strassenstaubes grosser Städte (Berlin) citiren, bei denen keine virulenten Tuberkelbacillen gefunden wurden. Sie werden den Statistiken über häufiges Erkranken des Wartpersonals bei der Pflege Tuberculöser eben so viele Statistiken entgegenhalten, die geradezu eine procentlich niedrigere Morbiditätsziffer in gleichen Fällen gegenüber der Norm ergeben haben. Es ist thatsächlich der Infections-Modus der Tuberculose für den Menschen so absolut unbewiesen, dass einer der hervorragendsten Forscher auf dem Gebiet dieser Krankheit, Baumgarten, sich nicht anders zu helfen weiss, als für die Mehrzahl der Fälle an hereditäre Uebertragung zu denken, — vorwiegend ein Schluss per exclusionem, auf den ich zurückkommen werde.

Aus all' dem Gesagten geht hervor, dass wir so lange ausser Stande sind, die Disposition des Menschen zur Erkrankung an Tuberculose zu bestimmen, als wir über den Infections-Modus und damit über die Häufigkeit der Infections-Möglichkeit nicht genauer orientirt sind. Aus den Curven der Statistik wird der vorsichtige Kritiker aber doch etwas herauslesen können, was von Bedeutung ist, nehmlich: mit dem 18. Jahr ist die Summe (Disposition + Infections-Gelegenheit) so hoch geworden, dass so zu sagen jeder Mensch von diesem Alter tuberculöse Veränderungen in seinem Körper besitzt. Daraus lässt sich logisch ferner ableiten, da die Disposition zur Erkrankung ein absolutes Postulat ist, dass mit dem 18. Jahre jeder Mensch Gelegenheit zur Infection mit Tuberkelbacillen gefunden hat; dagegen wäre folgende Deduction logisch unrichtig: „mit dem 18. Jahre ist die Disposition für Erkrankung an Tuberculose 96 pCt. = eine äusserst grosse;" denn es kann das thatsächliche Vorkommen von mehr als 96 pCt. Tuberculose seit dem 18. Jahre auch darauf beruhen, dass bei einer geringen Disposition zur Erkrankung eine bedeutend hohe Frequenz der Infections-Möglichkeiten zu diesem Resultate geführt hat.

Für das Kindesalter ist eine genaue Scheidung beider Factoren (Disposition + Infections-Gelegenheit) nicht möglich. Es

Aus Curve 4 ersehen wir die Häufigkeit, in welcher latente, aber activ fortschreitende Tuberculose zu erwarten ist. Anfangs 0 und bis zum 14. Jahre noch niedrig, schwingt sich die Curve mit dem zweiten und dritten Lebens-Decennium rasch bis auf 39 pCt. der Sectionen hinauf, um später mit dem Alter constant zu fallen, ein vorübergehendes, hier wohl zufällig entstandenes secundäres Minimum im sechsten Decennium abgerechnet.

Die Summe aller activen Tuberculosen (letalen und latenten) demonstrirt endlich die Curve 3 der gleichen Tafel. Sie ergiebt ein constantes Anschwellen vom 1. zum 30. Lebensjahre, worauf ein constantes und ziemlich gleichmässiges Anschwellen gegen das Alter zu erfolgt.

Zuletzt möchte ich noch aufmerksam machen auf die Curve 5, welche die latenten, inactiven Fälle graphisch darstellen soll und uns die Frequenz der Ausheilung bietet. Vor dem 18. Jahre ist keine inactive Tuberculose in der Serie II zu constatiren; (Ausnahme: eine durch Verkalkung ausgeheilte isolirte Bronchialdrüsen-Tuberculose des 16. Lebensjahres der Serie I) alsdann aber wächst die Zahl der abgelaufenen Fälle sehr rasch, um vom 50. Jahre an immer noch, aber langsamer zuzunehmen.

Welche allgemeinen Schlüsse dürfen aus diesen Curven abgeleitet werden? Vor dem 1. Lebensjahre ist Tuberculose jedenfalls sehr selten; vom 1. — 5. Jahre selten, dann aber lethal, vom 5. — 14. Jahr treffen wir bereits $\frac{1}{3}$ der Leichen tuberculös, $\frac{1}{4}$ der von der Krankheit Befallenen erliegen derselben, das letzte Viertel besitzt latente, aber doch activ fortschreitende Tuberculose. Zwischen dem 14. und 18. Jahr hat die Tuberculose bereits die Hälfte der Individuen ergriffen, alles sind active, fortschreitende Processe, Ausheilung ist noch fast nie erfolgt; ein Drittel aller Gestorbenen sind Opfer der Tuberculose. Zwischen dem 18. und 30. Altersjahre ergiebt fast jede Section tuberculöse Veränderungen, $\frac{1}{4}$ derselben sind activ, $\frac{1}{4}$ ist bereits ausgeheilt, $\frac{1}{4}$ aller Todesfälle dieses Lebensalters sind der Tuberculose zuzuschreiben. Vom 30. Jahre

an nimmt jetzt die Wahrscheinlichkeit, active und lethale Tuberculosen zu finden, ab, während die Sicherheit, überhaupt tuberculösen Leiden zu begegnen, fast eine absolute bleibt. In dem Maasse, als mit zunehmendem Alter die Zahl der activen und der lethalen Tuberculosen sich verringert, steigt die Menge der unschuldigen, ausgeheilten Veränderungen.

Dürfen nun diese Sections-Ergebnisse auf die Lebenden der betreffenden Alters-Classen übertragen werden? Ich glaube ja; einmal sind unter den Autopsien zahlreiche, chirurgische und medicinische, acut lethale Fälle, ferner ist auch bei den chronischen Krankheiten die Tuberculose nicht durch ein langes Siechthum aufgezogen werden, sondern sie ist meist älter, als die übrigen Affectionen; endlich übersteigt die Mortalitäts-Zahl an Tuberculose nach unserer Statistik kaum wesentlich die durchschnittliche Ziffer, so dass auch dadurch nicht eine erhebliche Aenderung hätte erzeugt werden können.

Wenn aber diese Uebertragung gestattet ist, so dürfen wir aus den erhaltenen Ergebnissen und den Curven, welche dieselben graphisch darstellen, noch folgende allgemeine Schlüsse ableiten:

Die Häufigkeit der Tuberculose, congenital und im ersten Lebensjahre noch minimal, wächst vom 1. Jahre an bis zum 18. constant und ziemlich gleichmässig, erreicht mit der Pubertät 96 pCt., und hält sich dann später ganz auf der Höhe von 100 pCt. Curve 1.

Die Häufigkeit eines lethalen Ausganges der Tuberculose sinkt von 100 pCt. im frühesten Kindesalter constant bis zum 18. Lebensjahre auf 29 pCt., sie steigt nochmals langsam an im dritten Decennium, erreicht im 30. Jahr noch 38 pCt., und fällt dann ganz langsam und regelmässig gegen das höhere Alter zu ab. Curve 2.

Die Häufigkeit activer fortschreitender Tuberculose ist bis zum 18. Jahre der Häufigkeit der Tuberculose überhaupt völlig gleich, steigt ziemlich rasch und constant, wie diese, bleibt dann aber im dritten

Decennium zurück auf $\frac{1}{4}$, um vom 30. Lebensjahre an erst ziemlich schnell, dann allmählicher sich zu vermindern. Curve 3.

Die Häufigkeit einer latenten, aber activen Tuberculose, im Kindesalter gering, steigt in der Pubertät rasch auf $\frac{1}{3}$, erhöht sich im dritten Decennium auf $\frac{1}{2}$, fällt sodann langsam gegen das höhere Alter zu auf $\frac{1}{4}$. Curve 4.

Die Häufigkeit der Ausheilung der Tuberculose, vor dem 18. Jahre minimal, steigt im dritten Decennium auf $\frac{1}{4}$, im vierten auf $\frac{1}{3}$ und wächst dann ziemlich regelmässig bis auf $\frac{1}{2}$ im 70. Jahre. Curve 5.

Aus diesen Thesen lassen sich weiter werthvolle Schlüsse deduciren. Da die Disposition zu Tuberculose offenbar am besten ihren Ausdruck findet in der Häufigkeit lethaler Fälle, und da eine relative Immunität sich am sichersten durch spontanes Ausheilen verräth, so ist die Disposition des Menschen gegenüber tuberculösen Veränderungen aller Art in der Jugend offenbar am höchsten, sie nimmt ab mit der Pubertät, wächst nochmals gegen das Ende des dritten Lebens-Decenniums, fällt dann ganz allmählich gegen das Alter hin. Die relative Immunität, erst anscheinend sehr gering, wächst vom 18. Jahre an nahezu proportional dem Alter.

In dem steten Ansteigen der activen und inactiven Tuberculosen von der Jugend gegen das Alter zu drückt sich offenbar die stets anwachsende Gelegenheit zur Infection mit tuberculösem Virus aus; nicht etwa nach den vorhergehenden Grundsätzen, die sich stets vermehrende Disposition, die nach unsern Schlüssen ja beständig abnimmt. Es ist für die gewöhnliche Ueberlegung schon klar, dass mit der Zunahme der Jahre immer sicherer eine Gelegenheit zur Ansteckung eintreten wird, und dass es sich so mit allen Bacterien verhalten muss. Zweifellos nimmt z. B. die Gelegenheit für Infection und die thatsächliche Affection mit den gewöhnlichen Eiter-Erregungen mit den Jahren zu; aber während diese kleinen Leiden meist spurlos ausheilen und bei späteren Sectionen unauffindbar oder ihrer Genese nach unbeweisbar werden, so ist das für die Infection mit Tuberkel-

bacillen viel weniger der Fall. Indem diese mehr oder weniger typische Veränderungen setzen und selbst nach dem Ausheilen charakteristische Residuen (Verkäsung, Verkalkung) zurücklassen, gelingt es selbst nach Jahren noch, die frühere Infection nachzuweisen.

Auf welchem Wege erfolgt die Infection des Menschen mit Tuberkelbacillen? Gelingt es vielleicht auch hier durch die consequente und sorgfältige Untersuchung eines grossen Sections-Materiales bis zu einem gewissen Grade Aufklärung zu erlangen? Mit aller Entschiedenheit und Deutlichkeit sprechen unsere Resultate vorerst gegen diejenige Lehre, welche in der congenitalen Uebertragung der Tuberculose den häufigsten Infections-Modus erblickt, wie sie namentlich von Baumgarten[1]) begründet und gestützt wurde. Ich habe schon früher darauf hingewiesen, wie ungemein schwer und meist unlösbar die Aufgabe ausfällt, nach dem Sections-Befund die Einbruchs-Stätte der Tuberculose zu eruiren. Ich habe gezeigt, welche gewichtigen Gründe vorliegen, die gegen eine Infection des Menschen durch Tuberkelbacillen in der Nahrung, im Staub, in der Luft u. s. w. ins Feld geführt werden können. Indem so Baumgarten mit vollem Rechte das Unbefriedigende aller bisherigen Infections-Theorien in grelles Licht stellte, glaubte er, nur noch zur congenitalen Uebertragung Zuflucht nehmen zu können. Dieser Schluss ist aber ein Schluss per exclusionem! und schon als solcher angreifbar; ich bezweifle aber die Berechtigung zu einer derartigen logischen Deduction auf einem Gebiete, wo der Natur der Sache gemäss die Zahl der Möglichkeiten Legion ist, und wo an eine auch nur einigermaassen sichere Exclusion alles Möglichen und Wahrscheinlichen nicht im entferntesten gedacht werden kann, zumal wir deren Zahl gar nicht zu überblicken vermögen. Vielleicht kann aber Baumgarten für seine Auffassung viele Wahrscheinlichkeits-Beweise vorbringen? Das ist nun nicht der Fall, und es dominirt recht eigentlich der logische Schluss per exclusionem, wie aus seiner Darstellung hervorgeht. Thatsächlich sind zwar congenitale Tuberculosen nachgewiesen, indessen für den Menschen, wenigstens bisher, verschwindend selten. Es bleibt jetzt die Möglichkeit, dass ein Theil der

[1]) Baumgarten. Pathologische Mykologie.

Tuberculosen zwar congenital übertragen, aber erst in späteren Jahren zur Entwickelung gelangt ist. Für eine solche Latenz sprechen ja die Versuche, nach denen es gelingt, Hühner-Embryonen zu inficiren, bei denen die Tuberculose erst später, nach völliger Entwickelung, zum Ausbruch kommt. Etwas Aehnliches ist natürlich auch für den Menschen denkbar, aber weder bewiesen, noch nach den Erfahrungen unserer Statistik in grösserem Umfange wahrscheinlich. Dass congenitale Infection vorkommt, will ich nicht bezweifeln; im Gegentheil, ich stehe sogar nicht an, einen erheblichen Theil jener Tuberculosen des frühesten Kindesalters in dieser Weise zu erklären; aber häufig ist dieser Infections-Modus nicht, und ganz sicherlich kann er nicht für die zahlreichen Affectionen des mittleren und höheren Alters angenommen werden. Dafür kann ich folgende Gründe anführen, welche sämmtlich gegen diese Theorie und für die stetige Zunahme der Infection mit dem Alter sprechen. Zwölf Sectionen Neugeborener und 16 Autopsien des ersten Lebensjahres ergaben nie Tuberculose. Die Häufigkeit der Tuberculose nimmt bis zum 18. Jahre beständig zu (Curve 1), ebenso die Zahl der activen latenten Formen (Curve 4); spielte die congenitale Uebertragung eine wichtige Rolle, so müsste die Curve nicht ansteigen, sondern eher fallen. Die hohe Mortalität im Kindesalter bei einmal vorhandenen Tuberculosen (Curve 2). die geringe Häufigkeit activer latenter Tuberculosen (Curve 4), dann das relativ späte Auftreten und die mit dem Alter beständige Vermehrung ausgeheilter Prozesse (Curve 5) lassen die Annahme einer Latenz tuberculöser Keime nach Vererbung als höchst unwahrscheinlich erscheinen. Die Richtigkeit der Theorie angenommen, müssten, auf der Basis der hohen Disposition zu Tuberculose im Kindesalter, die Keime nach unserer Erfahrung zu Veränderungen, und zwar zu lethalen führen. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass die congenitalen Tuberculosen rasch zum Tode führen. Da nun aber im Kindesalter die Mortalität an Tuberculose zwar wohl hoch ist im Vergleich zum Vorkommen der Krankheit, nicht aber absolut auf alle Sectionen gleichen Alters berechnet, so kann an der Gültigkeit der Theorie im grösseren Umfange nicht gedacht werden. Alle Erfahrungen drängen deshalb zu dem Schlusse: die

seltenen congenitalen Tuberculosen verlaufen in früher Jugend lethal. Da eine Ausheilung im Kindesalter so gut wie nicht vorkommt, der Procentsatz der Tuberculosen auf dieser Stufe gering, in den späteren Jahren aber enorm hoch ist, so sind die tuberculösen Veränderungen jenseits der Pubertät, und damit die überwiegende Mehrzahl der Tuberculosen überhaupt, acquirirt.

Als weitere Stütze dieser Auffassung will ich, wenn es dessen überhaupt noch bedarf, die Localisation der tuberculösen Veränderungen verwerthen. Dabei darf ich allerdings nicht jene letalen Affectionen herbeiziehen, bei denen, in Folge der allgemeinen Ausbreitung des Leidens, ein Unterschied zwischen primären und secundären Processen nicht mehr gemacht werden kann; sondern da muss ich wohl in erster Linie zu den auf ein Organ localisirten Tuberculosen Zuflucht nehmen. Lungenspitzen und Lungen-Hilusdrüsen sind diejenigen Stellen, wo die Tuberculose sowohl isolirt (activ und inactiv), als auch überhaupt am häufigsten localisirt gefunden wird, und zwar dominirt diese Localisation gegenüber allen anderen ganz ungeheuer. Das berechtigt zu der Annahme, dass die grosse Mehrzahl der Tuberculosen auf einem Wege in den Körper gelangt, der entweder primär oder secundär zum Erkranken dieser Regionen führt. Mit den Verhältnissen einer congenitalen Uebertragung sind nun beide Prädilections-Stellen schwer vereinbar. Man müsste bei dieser Art der Infection viel eher eine Bevorzugung der Leber und Leber-Hilusdrüsen erwarten, wenn die Keime sofort nach ihrem Eintreten in den Körper auf dem Wege der Vena umbilicalis locale Veränderungen setzten. Höchst wahrscheinlich aber müsste durch Hineingelangen der Bacillen in den allgemeinen Kreislauf das Bild der Miliar-Tuberculose und, bei Vorhandensein nur weniger Keime, ein Vorkommen multipler zerstreuter Tuberkel erwartet werden, niemals aber eine so hervorragende Betheiligung der Lungenspitzen und Hilusdrüsen, — eine für congenitale Tuberculose ganz unverständliche Localisation. Baumgarten möchte auch für die Knochen-Tuberculosen seine Theorie als die richtige annehmen, vorwiegend wiederum deswegen, weil ein anderer Modus, durch welchen Bacillen in die Knochen gelangen können,

schwer denkbar sei. Auch diesen Schluss per exclusionem muss ich bekämpfen. Bei der Staphylomykosis der Knochen (Osteomyelitis) begegnet uns ja vielfach die gleiche Localisation, und an congenitale Uebertragung ist dabei nicht zu denken. Die Analogie beider Affectionen spricht vielmehr für eine postfötale Invasion auch der Erzeuger der Knochen-Tuberculosen, indem diese Art der Localisation von Bakterien in der Jugend möglich ist, wir aber andererseits keine Anhaltspunkte für einen ähnlichen Vorgang in der foetalen Periode besitzen.

Das Haupt-Augenmerk verdienen nach dem bereits Gesagten in Bezug auf die Infections-Wege der menschlichen Tuberculose die Lungenspitzen und die Bronchialdrüsen. Primäre Darm-Tuberculose ist offenbar selten; auch primär tonsillogene Tuberculose, so gewiss sie auch vorkommt, darf nicht als häufig betrachtet werden; gegen eine höhere Frequenz der beiden spricht vor Allem die relativ seltene Betheiligung der Mesenterial-Drüsen und der obersten Tracheo-Bronchialdrüsen an tuberculösen Affectionen, namentlich unter den isolirten Organ-Erkrankungen. Für ein Ueberspringen von Drüsengruppen etwa in dem Sinne, dass eine primäre Darm-Tuberculose Bacillen in die Lymphbahn eintreten lässt, diese die Mesenterialdrüsen passiren und erst etwa in den Bronchialdrüsen Veränderungen erzeugen, haben wir keine Anhaltspunkte, und es will mir scheinen, dass die Discussion in so schwierigen Fragen nicht durch das Herbeischleppen entfernterer Möglichkeiten complicirt werden sollte, sofern man nicht thatsächliche Beweise erbringen kann.

Man wird leicht geneigt sein, die Lungen-Veränderungen bei gleichzeitiger Erkrankung von Lunge und Bronchialdrüsen als die primären anzusehen. Die Frage ist aber verwickelter, als zunächst vermutet wird. Einmal überwiegt die Zahl isolirter Bronchialdrüsen-Tuberculosen diejenige isolirter Lungen-Tuberculosen nicht unwesentlich, namentlich wenn unter den Lungen-Veränderungen nur diejenigen berücksichtigt werden, deren tuberculöse Genese über jeden Zweifel erhaben sind. Gar oft müssen ferner die Befunde in den Lymphdrüsen als ausgedehnter erklärt werden, und nicht selten gewinnt man entschieden den Eindruck, dass die Bronchialdrüsen-Veränderungen älter sind. Nun existiren ferner zweifellos von den Hilusdrüsen ausgehende secundäre

Lungen-Affectionen, nehmlich die im Kindesalter durchaus nicht seltene lymphogene Tuberculosis peribronchialis und perivascularis, die theils knotige Heerde verursachen, theils diffuse Processe längs dem Bronchial- und Gefässstamm und seinen Verzweigungen setzen. Indem es nun durch diese Verhältnisse recht wohl denkbar wird, dass manche scheinbar primäre Lungen-Tuberculosen thatsächlich retrograde lymphogene Tuberculosen darstellen, denen eine primäre, zuerst als secundär aufgefasste Hilusdrüsen-Tuberculose zu Grunde liegt, so ist an ausgedehnteren Affectionen, und damit in einer grossen Zahl der Fälle, der Causalnexus nicht mehr zu eruiren. Ueber die Häufigkeit der I. und II. Bronchialdrüsen-Tuberculosen lässt sich etwas Bestimmteres daher nicht sagen. Dagegen steht die Erfahrungs-Thatsache fest, dass es jedenfalls nicht wenige primäre tuberculöse Veränderungen der Lungen-Hilusdrüsen giebt, die secundäre Lungen-Tuberculosen zu Folge haben; das scheint besonders im Kindesalter oft vorzukommen, wie auch anderseits die Bronchialdrüsen-Tuberculose wohl häufig eine secundäre Affection darstellt.

Woher stammt die primäre Bronchialdrüsen-Tuberculose? Wenn die Ausdehnung derselben eine hochgradige ist, so kann eine Infection von den Retro-Visceraldrüsen aus oder von der Tonsille und ihrer Umgebung erfolgt sein. Jedesmal wäre dann die Bronchialdrüsen-Tuberculose nur scheinbar primär. Tonsillarheerde pflegen klein und erst histologisch nachweisbar zu sein; ist die Lymphdrüsen-Affection deutlich descendirend, so wird man trotz des unbedeutenden Tonsillen-Befundes diesen als primären Heerd ansprechen; ist dagegen die Ausbreitung des Leidens ausgesprochen ascendirend, so mag ein kleiner Mandelheerd auch einmal secundären Ursprungs sein. In einer grossen Mehrzahl der Fälle ist aber die Propagation weder in dem einen, noch in dem andern Sinne evident ausgesprochen, und man wird über Vermuthungen nicht hinauskommen. Der Nachweis der Retro-Visceraldrüsen-Tuberculose oder eventuell anderer tuberculöse Leiden, die zu Mitbetheiligung der Lymphdrüsen führen, begegnet in der Regel keiner erheblichen Schwierigkeit.

Gegenüber der ausgedehnteren ist nun aber die auf eine oder wenige Hilusdrüsen localisirte primäre Bronchialdrüsen-Tuberculose weitaus häufiger, und für sie kann kein anderer, als

ein pulmonaler Ursprung gedacht werden. Fehlen aber in der Lunge alle auch noch so geringen Veränderungen, so muss zu der Theorie Zuflucht genommen werden, dass die Keime die Respirations-Organe, ohne Veränderungen zu setzen, passirt und erst Tuberculose der Hilusdrüsen verursacht haben. Dieser gewiss nicht seltene Vorgang darf für den Gesammt-Organismus in der Regel als ein günstiger, wenn auch, Angesichts der Möglichkeit einer secundären, retrograden Lungen-Infection, keineswegs irrelevanter Vorgang betrachtet werden. Viel häufiger aber als ein anstandsloses Passiren des Lungengewebes erscheint eine Mitbetheiligung des Parenchyms, die indessen, nach ihrer Ausheilung, für Tuberculose so wenig charakteristisch sein kann, dass ihr Zurückführen auf diese Krankheit nur noch mit etwelcher Wahrscheinlichkeit durch die Berücksichtigung aller Veränderungen in Lunge und Bronchialdrüsen und durch die Reihe von Uebergängen zu manifesten Veränderungen versucht werden kann.

Da aber die primäre Hilusdrüsen-Tuberculose ebenso, wie die primären Spitzen-Tuberculosen, in letzter Instanz doch wohl stets aerogenen Ursprungs sind, diese Affectionen aber unter allen Tuberculosen des Körpers weitaus am häufigsten vorkommen, und zwar ebenso oft bei manifesten, wie latenten Tuberculosen, so darf wohl aus dem evident starken Ausgesprochensein dieses Verhaltens a potiori der Wahrscheinlichkeits-Schluss abgeleitet werden: weitaus die meisten tuberculösen Affectionen des menschlichen Organismus sind äerogenen Ursprungs. —

Zum Schlusse möchte ich endlich noch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen in Bezug auf die Deutung der erblichen familiären Belastung prüfen. Dieser Begriff spielt in den Anamnesen der Kliniker eine grosse Rolle, und gewiss nicht mit Unrecht. In welcher Weise indessen die Thatsache des häufigen Vorkommens familiärer und sogenannter erblicher familiärer Tuberculose erklärt werden muss, ist noch durchaus unklar. Man hat vorwiegend drei Möglichkeiten ins Auge zu fassen: 1. congenitale Uebertragung, eventuell mit längerer Latenz der Processe bis zum Manifestwerden; 2. erhöhte Disposition der Nachkommen von Phthisikern zu tuberculösen Leiden und 3. viel grössere Gelegenheit zur Infection.

Zu der ersten Möglichkeit ist bereits Stellung genommen worden, und ich habe gezeigt, dass alle Ergebnisse meiner Untersuchung gegen die Häufigkeit dieses Infections-Modus sprechen. Für die Tuberculosen kleiner Kinder allerdings erscheint mir diese Uebertragungs-Art sehr gut denkbar und wohl kein seltenes Ereignis; für die Tuberculosen späterer Jahre dagegen muss ich sie nach den oben auseinandergesetzten Gründen ablehnen.

Die zweite Möglichkeit einer erhöhten Disposition erfreut sich wahrscheinlich der meisten Anerkennung. Sie basirt hauptsächlich auf der körperlichen Minderwerthigkeit der Nachkommen Tuberculöser, die ihren Ausdruck in dem klinischen und anatomischen Begriff des phthischen Habitus findet. Abgesehen davon, dass dieser Begriff dem subjectiven Ermessen eine grosse Erweiterung seiner Grenzen gestattet, darf nicht verkannt werden, dass die Diagnose eines phthisischen Habitus auch bei erblich Nichtbelasteten zweifellos häufig, selbst sensu strictiore gestellt werden muss. Nach den Resultaten der vorliegenden Statistik müsste ferner erwartet werden, dass bei erhöhter Disposition der Nachkommen Tuberculöser die Kinder sich inficiren, und da auf dieser Altersstufe Infection und lethaler Ausgang häufig zusammenfallen, so sollten die Nachkommen Tuberculöser selten ein die Pubertät überschreitendes Alter erreichen. Da dies nun mit der Erfahrung keineswegs übereinstimmt, die Ergebnisse der Sections-Befunde mir aber sicherer und eindeutiger zu sprechen scheinen, als eine theoretisch construirte Möglichkeit, so liesse sich im Gegentheil die Frage erörtern, ob nicht (von congenitalen Tuberculosen abgesehen) die Kinder Tuberculöser, Angesichts der zweifellos vorhandenen vermehrten Infections-Gelegenheit, eine gewisse Immunität gegen lethale Tuberculosen besitzen, die aber um die Pubertätszeit abnehme, so dass erst dann die Infection erfolge. Indem jetzt in der Zeit nach dem 18. Altersjahr die sogenannten erblich Belasteten häufig der Tuberculose zum Opfer fallen, müsste für dieses Alter eine erhöhte Disposition angenommen werden. Die Schwierigkeiten einer derartigen Auffassung sind nicht zu verhehlen; ich beabsichtige keinesfalls, für dieselbe Gültigkeit zu beanspruchen; es kam mir mehr darauf an, auf die Schwächen der Theorie einer erhöhten Disposition der familiär mit Tuberculose Belasteten aufmerksam zu machen.

Die dritte Möglichkeit, Annahme einer viel häufigeren Gelegenheit zur Ansteckung, darf wohl nicht ganz ausser Acht gelassen werden, sie kann jedoch nur in Combination mit der Disposition in Betracht kommen, und ist mit dieser besprochen worden. Da eben nach den Resultaten der Statistik mit dem 18. Jahre so gut wie alle Menschen bereits mit Tuberculose inficirt sind, so ist für den lethalen Ausgang des Leidens nicht die Infection, sondern in weit höherem Grade die Disposition entscheidend.

# Kleinere Mittheilungen.

## 1.

## Berichtigung in Sachen der fibrinoiden Degeneration

von

E. Neumann, Prof. in Königsberg i. P.

In einem Vortrage „über die Herkunft des Fibrins und die Entstehung von Verwachsungen bei acuter adhäsiver Entzündung seröser Häute", welchen Herr R. Heinz-Erlangen in der vorjährigen Sitzung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in München gehalten hat, hat sich derselbe, wie ich aus den Verhandlungen der Gesellschaft, S. 378, ersehe, dahin geäussert, dass „den exclusiven Standpunkt, dass Fibrinauflagerungen auf serösen Häuten nie durch Exsudation, sondern stets durch fibrinoide Degeneration entstehen, gegenwärtig wohl nur Neumann und Grawitz einnehmen". Ich kann nicht umhin, diese Angabe, so weit sie sich auf mich bezieht, als auf unvollständiger Kenntniss meiner diesen Gegenstand betreffenden Veröffentlichungen beruhend und als nicht zutreffend zu bezeichnen. Schon vor mehreren Jahren habe ich mich über die in Rede stehende Frage in einem Aufsatz „Fibrinoide Degeneration und fibrinöse Exsudation, Gegenbemerkungen zu Marchand's Erwiderung" (Dieses Archiv, Bd. 146, S. 200) in einer Weise ausgesprochen, welche jedes Missverständniss ausschliesst: es heisst daselbst: „es ist sehr wohl möglich, dass (bei Entzündungen der serösen Häute) gewisse Theile von Fibrinmassen bedeckt erscheinen, deren Ursprung auf die von anderen entzündeten Theilen ausgehende Exsudation (dass sich eine solche an die fibrinoide Degeneration anschliesst, ist ja von mir niemals in Abrede gestellt worden) zurückzuführen ist."

## 2.

# Milzpigment und Blutkörperchen-haltige Zellen

von

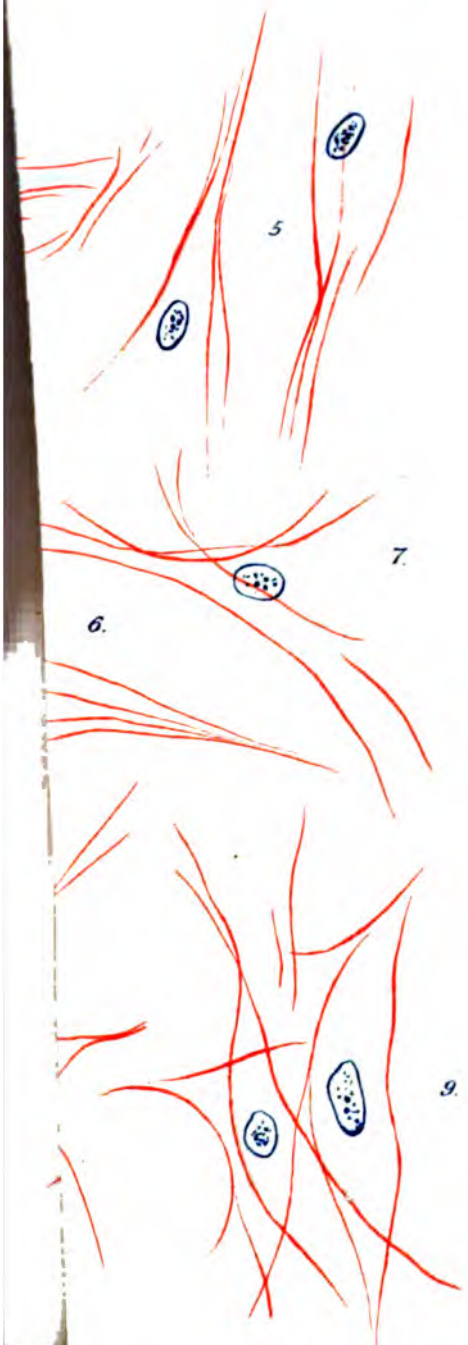
Rudolf Virchow.

Die sorgfältige Arbeit des Herrn Reich über das Milzpigment (S. 378) berührt einige Fragen, die ich vor vielen Jahren möglich genau behandelt hatte, so vielfach, dass ich ein paar Bemerkungen darüber nicht unterdrücken kann. Ich hatte mir, nachdem ich die pathologischen Pigmente schon im ersten Bande dieses Archivs (1847, Bd. I, S. 379 fl) in grösster Ausführlichkeit behandelt hatte und nachdem in der gesammten Literatur meine Darlegungen als maassgebend angenommen waren, eine so grosse Zurückhaltung auferlegt, dass ich auch ungerechten Ansprüchen späterer Untersucher gegenüber ein unerschütterliches Schweigen beobachtete, selbst wenn diese Ansprüche in meinem eigenen Archiv erhoben wurden. Aber ich hege trotzdem den Wunsch, dass die zukünftige Beurtheilung der Entwicklungsgeschichte der Pigmentlehre nicht dahin führt, meine Arbeiten gänzlich als nicht vorhanden anzusehen.

Für mich war das körnige Milzpigment von jeher ein Umbildungsproduct von Bultroth oder, was ziemlich dasselbe ausdrückt, von rothen Blutkörperchen. Auf diesem Vordersatze beruht die ganze, in neuerer Zeit nur zu allgemein gewordene Auffassung von den hämatischen Pigmenten oder, wie man jetzt so oft und doch nicht gerade glücklich sagt, von dem „Blutpigment". Ich darf vielleicht darauf hinweisen, dass ich diese „Pigment-Metamorphose" in der angeführten Abhandlung in voller Ausdehnung und an den mannigfaltigsten Organen beschrieben habe, und ich würde es gern sehen, wenn auch jüngere Forscher meine Abhandlung einmal durchsehen wollten. Ich würde dann vor mancher falschen Auffassung meiner „Lehre" geschützt sein. Dies gilt namentlich auch von den Blutkörperchen-haltigen Zellen der Milz, über welche kurz vor mir Kölliker und Ecker Beobachtungen publicirt hatten. Beide Forscher deuteten diese Körper als Umbildungsproducte von Haufen oder Klümpchen rother Blutkörperchen, um welche sich eine Membran bilde und aus denen Zellen entständen. Gegen diese neue Art von Zellbildung trat ich mit aller Entschiedenheit auf. Man vergleiche a. a. O. S. 451—452, insbesondere über meine Special-Artikel über diese Zellen (Dieses Archiv, 1852, Bd. IV, S. 515 u. 1853, Bd. V, S. 405). Ich zeigte, dass hier weder eine Zellenbildung durch „Umhüllung", noch, wie zahlreiche andere Gelehrte angenommen hatten, eine Neubildung rother Blutkörperchen im Innern von farblosen Zellen stattfinde, dass vielmehr sowohl die rothen Blutkörperchen, als diese „umhüllenden" Zellen präexistiren, und dass es sich um eine Aufnahme oder ein Eindringen der Blutkörperchen in schon vorhandene Milz- oder andere Zellen handle.

Diese Lehre hat, wie ich denke, nicht blos für die Frage
befreiend gewirkt, sondern auch für die Frage der Pigmentbild
lative Betrachtung so sehr in den Hintergrund gedrängt, das
grösserer Einbruch in das empirische Gebiet mehr versuc
Seitdem der Phagocytismus populär geworden ist, hat
Fressen von Blutkörperchen durch andere Zellen seine At
verloren. Immerhin bedurfte es noch einer längeren Zeit,
neigung der Pathologen überwunden wurde. Erst als m
Zinnober und andere feste Körper in thierische Zellen
wurden, kam einer meiner Schüler auch auf die directe Beo
Aufnahme rother Körperchen. Die jetzt fast vergessene Ent
W. Preyer, der in meinem Laboratorium durch ausdauern
bestimmter Zellen das Entstehen Blutkörperchen-haltiger Zelle
(Dieses Archiv 1864, Bd. XXX, S. 417, 429), kann als die
histogenischen Irrthümer bezeichnet werden. Zum Verständni
mentbildung aus Hämoglobin bedarf es keiner Zellen; dazu g
Extravasat und jeder Thrombus.

Taf. VI.




University of L
LIBRA
Medical Dep

Fig. 1.

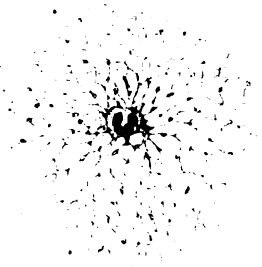


Fig. 2.

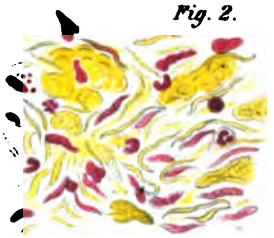
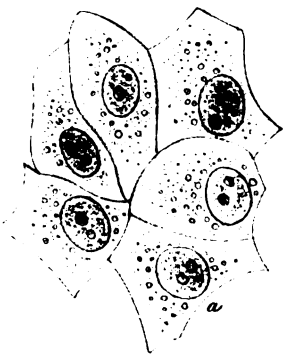


Fig. 3.



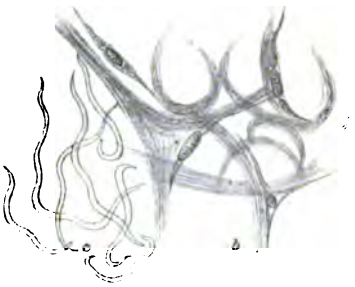



Fig. 4.

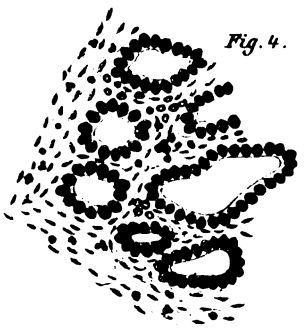


Fig. 5.

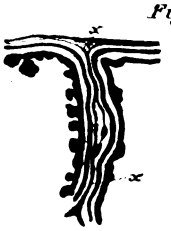
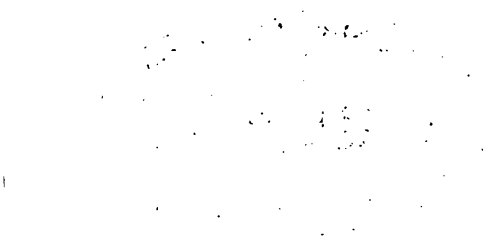
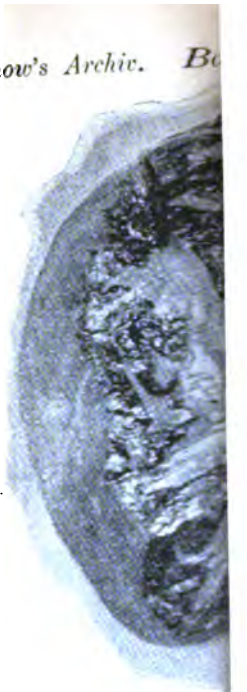


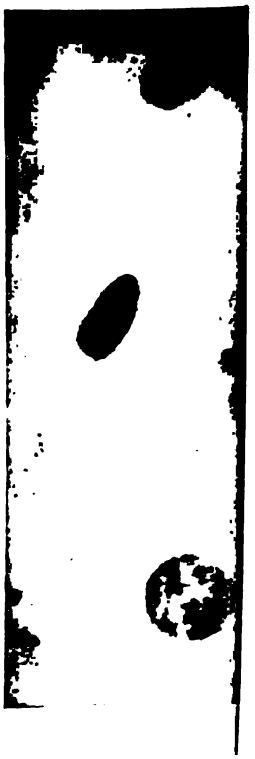

Fig. 6.

E. Laue, lith. Inst. Berlin.

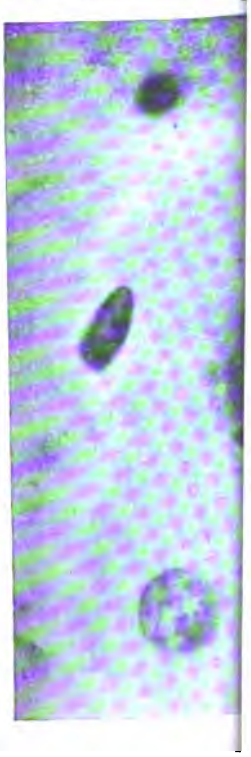




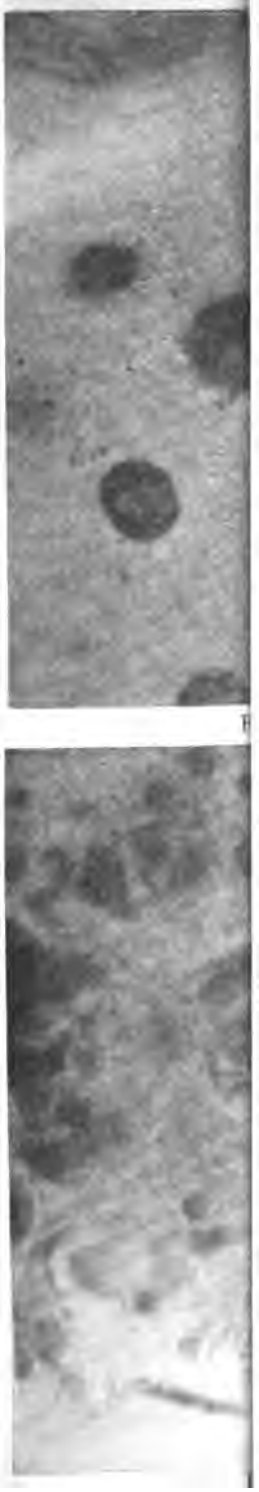
University of California
LIBRARY
Medical Department



University of California
LIBRARY
Medical Department



University of California
LIBRARY
Medical



University of California
LIBRARY
Medical

# Archiv

für

# pathologische Anatomie und Physiologie

und für

# klinische Medicin.

Bd. 160. (Fünfzehnte Folge Bd. X.) Hft. 3.


## XXIII.

## Zur Percussion des Herzens.


Von

Dr. R. Oestreich,

Privatdocenten und Assistenten am Pathologischen Institut in Berlin.


Um die Ergebnisse der Percussion einer wirklich genauen Prüfung zu unterziehen, genügt es nicht, in der Weise zu verfahren, dass vorher am Lebenden gefundene Grenzlinien mit dem Sections-Befund verglichen werden; denn der Zustand der Organe verändert sich bekanntlich oft in kurzer Zeit, besonders während der Agonie, um ein Bedeutendes (Krönig[1]); ich erinnere an das finale Lungenödem, an die finale Dilatation der Herzhöhlen, an wässerige Ergüsse, welche gegen das Ende des Lebens in den serösen Höhlen (Pericardium, Pleura) auftreten. Selbst ein agonaler Wechsel der Füllung mit Blut (Herz, Milz) oder Luft (Lungen, Magen-Darmcanal) genügt, um Unterschiede zwischen dem Todten und dem Lebenden hervorzurufen[2]). Daher

[1]) G. Krönig, Die klinische Anatomie der Herz-Lungenränder, Verhandlungen des 10. Congresses f. innere Medicin 1891, S. 409—415. Zur klinischen Anatomie der Lungen-Herz-, Lungen-Leber- und Lungen-Magengrenzen bei Vergrösserung einzelner Herzabschnitte. Berlin, Klin. Wochenschrift 1899, No. 13, 27. März.

[2]) Dass diese Erscheinung besonders an der Milz häufig beobachtet werden kann, habe ich bereits in meiner Arbeit „Die Milzschwellung bei Lebercirrhose", Dies. Arch. 1895, Bd. 142, S. 289 erwähnt.

habe ich schon an anderer Stelle[1]) als eine Ergänzung die häufige, möglichst systematisch anzustellende percussorische Untersuchung von Leichen und die sofort folgende Controlle durch die Obduction empfohlen[2]). Dieses Verfahren soll nach meiner Meinung nicht etwa nur zur Nachprüfung der Befunde am Lebenden dienen, sondern auch in selbständiger Weise durch Ermittelung der Fehlerquellen und der Fehlerbreite die absolute Genauigkeit der Untersuchungs-Methode feststellen. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse können insofern ohne Weiteres auf den Lebenden übertragen werden, als kein Grund vorliegt, weshalb die an der Leiche erprobte Zuverlässigkeit der Methode selbst am Lebenden versagen sollte.

Die vorliegende Arbeit über die Percussion des Herzens, zu welcher ich das Leichenmaterial des Berliner Pathologischen Instituts benutzt habe, ist, wie ich ausdrücklich bemerken möchte, nicht allein für Leichen gültig, sondern sie ist ursprünglich, auf Anregung von Prof. Krönig, dessen Assistent ich war, am Lebenden entstanden, sie ist an Leichen durch Percussion und Section in ihren Grundlagen festgestellt und geprüft worden; die Befunde an Leichen und an Lebenden sind vielfach mit einander verglichen und, wie ich hervorhebe, im Allgemeinen als übereinstimmend erkannt worden; die Arbeit hat daher sowohl für die Leiche, als auch für den Lebenden volle Gültigkeit. Denn nach der nun bei dieser Untersuchung gewonnenen Erfahrung kann ich denjenigen Autoren (Matterstock[3]), Sahli[4])), welche über den Mangel der Uebereinstimmung klinischer und anatomischer Befunde klagen, durchaus nicht beipflichten; ich habe mich im Gegentheil so oft von der Uebereinstimmung überzeugt, dass ich diese als Regel betrachten muss. Der Vergleich Lebender mit Leichen dürfte ebenso schwierig sein, wie der

[1]) R. Oestreich, Die Percussion der Lungenspitzen, Zeitschr. f. klin. Medicin, 1898, Bd. 35, Heft 5 und 6.

[2]) Einzelne derartige Versuche hat für das Herz zuerst Piorry (1828) ausgeführt.

[3]) Matterstock, Beiträge zur Lehre von der Percussion des Herzens, Festschrift zur dritten Säcularfeier der Universität Würzburg, gewidmet von der medic. Facultät, Leipzig 1882, Bd. II, S. 247—284.

[4]) Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungs-Methoden, II. Auflage, 1899.

Lebender mit Lebenden[1]), oder der von Leichen mit Leichen; das Knochengerüst und besonders der Thorax (Form, Stellung der Rippen; Grösse und Form des Sternum u. s. w.) einer Leiche ist dem eines Lebenden oder auch irgend einer anderen Leiche nie wirklich congruent. So oft ich aber dieselben Menschen vor und nach ihrem Tode untersucht habe, fand ich, unter Berücksichtigung der in der Einleitung der Arbeit erwähnten Möglichkeiten, übereinstimmende Ergebnisse. Die gleiche Thatsache trat mir beim Vergleich zahlreicher Befunde an Lebenden und Leichen entgegen. Daher kann ich nach meiner Erfahrung auf das Bestimmteste versichern, dass sowohl der Thorax, als auch der Situs der Organe der Brusthöhle an der Leiche und am Lebenden im Allgemeinen übereinstimmen. Dabei verhält es sich wie mit jeder statistischen Angabe: im einzelnen Fall kann der Vergleich einer Leiche mit irgend einem Lebenden oder umgekehrt den betreffenden Beobachter scheinbar zu einer entgegengesetzten Meinung nöthigen. So erklärt sich auch die Schwierigkeit, passende Schemata zur Eintragung physikalischer Befunde für Leichen oder für Lebende herzustellen; es ist besser, auf diesen Wunsch zu verzichten und, nach dem Beispiel Krönig's, die knöchernen Theile des Thorax und die gefundenen Grenzlinien durchzupausen. Für die tägliche Praxis aber möchte ich auf die in Vorbereitung begriffenen Tafeln von Krönig („Zur Percussion am Lebenden) hinweisen, welche mittelst Durchpausens an zahlreichen Lebenden hergestellt, und bereits in der letzterwähnten Arbeit des Autors benutzt worden sind.

Dass die Herz-Grenzen der Leiche der Exspirations-Stellung der Lungen entsprechen, erscheint mir besonderer Erwähnung kaum werth, weil ich der Ansicht Matterstock's zustimme, welcher sagt: „Eine Unterscheidung zwischen Expirations-Stellung und Inspirations-Stellung bei ruhiger Athmung zu machen, halte ich bei der minimalen Oscillation des Lungenrandes für gegenstandslos."

Da mir eine ziemlich grosse Zahl untersuchter Leichen, über 1000, zur Verfügung steht, glaube ich zur endgültigen Entscheidung einiger Fragen einwandsfreie Ergebnisse liefern zu

[1]) Ich erinnere daran, dass die Angaben der Kliniker selbst bezüglich einzelner Grenzlinien z. B. der rechten unteren Lungengrenze, erheblich differiren.

können. Dadurch, dass stets sofort nach physikalischer Untersuchung der Leiche die Section vorgenommen wurde, erfolgte zugleich eine genaue Feststellung des Zustandes des Herzens; die Untersuchung des Lebenden allein gewährt eine gleich sichere Basis der Beurtheilung des Herzens nicht in jedem Falle.

Wie leicht durch diese Art der Leichen-Untersuchung Irrthümer berichtigt werden können, zeigt z. B. die Erscheinung des tympanitischen Schalles der Herzgegend, dessen Erzeugung Matterstock, Biernacki[1]) dem mit Gas gefüllten Magen zuschreiben. Der anatomische Befund erwies mir wiederholt den Magen leer, das Colon transv. mit Gas gefüllt, so dass, wie leicht ersichtlich ist, die Ursache des tympanitischen Schalles der Herzgegend ebenso häufig im Colon, wie im Magen zu suchen ist.

Die Untersuchung an Leichen geschah aus äusseren Gründen gewöhnlich in Rückenlage; auch an Lebenden wurde die Untersuchung des Herzens gewöhnlich in Rückenlage vorgenommen. Ich kann jedoch hinzufügen, dass an Lebenden im Stehen sich dieselben später zu erwähnenden Resultate ergeben haben; gerade die ersten, den Verlauf der rechten Herzgrenze betreffenden Beobachtungen Krönig's sind an stehenden Patienten gewonnen worden. Die Thatsache, dass die Grenzen der Herzdämpfung in Rückenlage und in aufrechter Haltung einen Unterschied nicht erkennen lassen, ist bereits von verschiedenen Autoren (Gerhardt[2]), Weil[3]) u. a.) ausdrücklich bemerkt worden.

Für die Untersuchuung der Herz-Grenzen der Leiche erwächst eine grosse Schwierigkeit dadurch, dass sich zugleich mit der Eröffnung des Thorax die Lungen verschieben und die ursprüngliche Lage der Organe nicht mehr übersehen werden kann; es ist unerlässlich, diesem Uebelstande abzuhelfen. Da nun wegen der Umständlickeit des Verfahrens nicht dauernd mit gefrorenen Leichen gearbeitet werden kann, so bleibt als die einzig brauchbare, jederzeit leicht anzuwendende, oft schon geübte Methode diejenige, dass, nach Aufzeichnung der Grenzen, im Verlauf derselben zuerst Nadeln eingestochen werden und dann die Leiche geöffnet wird.

[1]) Biernacki, Zur Revision einiger Kapitel der physikalischen Diagnostik der Brustorgane, Sammlung klinischer Vorträge, Neue Folge, No. 154/55, Juni 1896, Leipzig.

[2]) Gerhardt, Lehrbuch der Auscultation und Percussion.

[3]) Weil, Handbuch und Atlas der topographischen Percussion.

Ich verwende zu diesem Zwecke 30 cm lange, 2—3 mm dicke, mit einem Knopf versehene Nadeln, deren Spitze dreikantig geschliffen ist. Besondere Beachtung muss der Technik des Einstichs gewidmet werden; derselbe muss, wenn es sich um die Grenzen der absoluten Herzdämpfung handelt, immer derart ausgeführt werden, dass der Lungenrand, welcher sich durch die Eröffnung des Thorax verschieben könnte, durchstochen und fixirt wird. Bei der Prüfung der Ergebnisse berücksichtige man stets, dass die auf der Haut entworfenen Zeichnungen Projections-Figuren sind, welcher Umstand für die Sternalgegend und die absolute Herzdämpfung wenig, dagegen für die relative Herzdämpfung und die seitlichen abhängigen Theile des Thorax bedeutend ins Gewicht fällt. Der Einstich geschieht nach Ebstein's[1]) Vorschrift stets senkrecht zur Körperoberfläche.

## Absolute und relative Herzdämpfung.

Ueber den Werth der absoluten (kleinen, oberflächlichen) und der relativen (grossen, tiefen) Herzdämpfung lautet das Urtheil sehr verschieden: die Frage, ob beide zu bestimmen sind, oder ob die Feststellung der einen von beiden, der absoluten oder der relativen, genügt, lässt sich aus der vorliegenden Literatur nicht eindeutig beantworten; vielmehr finden sich in den diesbezüglichen Arbeiten geradezu widersprechende Angaben. Dass wesentlich die absolute Herzdämpfung bestimmt werde, fordert Gerhardt[2]), welcher sagt:

„Der engere Schallraum, der der unbedeckten Fläche des Herzens entspricht, und der durch den völlig dumpfen Schall charakterisirt wird, muss an den Lungenrändern, wo der helle Schall einer, wenn auch dünnen Lungenschicht plötzlich in den ganz dumpfen des Herzens übergeht, auf die Breite weniger Linien scharf bestimmbar sein; daher denn auch die Herzdämpfung, in dieser Weise aufgefasst, eine genau messbare Grösse darstellt."

„Der grössere dieser Räume (relative Herzdämpfung) umfasst jenen Theil der Brustwand, der, vermöge der grösseren oder geringeren Nähe des Herzens an derselben, einen leereren Schall liefert. Er wurde von Conradi als Herzdämpfung bezeichnet. Seine Grösse entspricht jener der von den Lungenrändern entblössten vorderen Fläche des Herzens, und giebt somit

[1]) Ebstein, Ueber die Bestimmung der Herz-Resistenz beim Menschen, Vortrag, gehalten in der Section f. innere Medicin des XI. internationalen medicinischen Congresses in Rom am 3. April 1894, Berlin. Klin. Wochenschr. 1894, No. 26, 27.

[2]) C. Gerhardt, Untersuchungen über die Herzdämpfung und die Verschiebung ihrer Grenzen bei Gesunden. Archiv f. physiolog. Heilkunde, Neue Folge, Bd. II, S. 489—526, 1858.

mit möglichster Sicherheit den gewünschten Aufschluss. Allein da die Lungenschicht, welche zwischen Herz und Brustwand eingeschoben ist, wo sie den Rändern der vorderen Fläche des Herzens entspricht, eine bedeutende Mächtigkeit hat und sich ganz allmählich verschmächtigt, so kann der Beginn des leeren Schalles nicht genau jenen Rändern entsprechen, und da er etwas nach einwärts von demselben fällt, so kann überhaupt die Grenze keine annähernd genau bestimmbare sein, sondern es wird wegen des ganz allmählichen Ueberganges ihre Festsetzung von dem feinen Gehör und der Auffassungsweise des Untersuchers binnen nicht ganz enger Grenzen abhängen. Es ist daher diese Grenzbestimmung keine wahrhaft objective und keine discutirbare."

Die zahlreichen Beobachtungen Matterstock's beziehen sich ausschliesslich auf die absolute Herzdämpfung. Auch Leo[1]) bezeichnet die relative Herzdämpfung als abhängig von der subjectiven Auffassung. Den gleichen Standpunkt vertritt Biernacki, welcher sich nur mit der absoluten Herzdämpfung beschäftigt und darauf hinweist, dass die Vorschläge zur Bestimmung der relativen Herzdämpfung sich keinen festen Boden haben erwerben können. In ähnlicher Weise äussern sich Gumprecht[2]) und Sticker[3]).

Dagegen verlangen Friedreich[4]), Weil, Eichhorst[5]) neben der Feststellung der absoluten Herzdämpfung auch die der relativen. Andere Autoren wiederum treten mehr für die relative Herzdämpfung ein: ich nenne an dieser Stelle Ewald[6]),

[1]) Leo, Zur Percussion des normalen Herzens, Sitzung der Niederrheinischen Gesellschaft in Bonn, 23. Januar 1893. Vgl. auch A. Gass Ueber die Percussions-Verhältnisse am normalen Herzen, Inaug.-Diss. Bonn, 1893.

[2]) Gumprecht, Ueber Herz-Percussion bei vornübergebeugter Körperhaltung, Vortrag, gehalten auf der 67. Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte zu Lübeck 1895, Deutsches Arch. f. klin. Medic. Bd. 56, 1896, S. 490—500.

[3]) Sticker in Eulenburg, Real-Encyklopädie der gesammten Heilkunde, III. Auflage, 18. Bd., 1898; Artikel „Percussion".

[4]) Friedreich, Krankheiten des Herzens in Virchow's Spec. Pathologie, 1861.

[5]) Eichhorst, Lehrbuch der physikalischen Untersuchungs-Methoden innerer Krankheiten.

[6]) Ewald, Ueber einige praktische Kunstgriffe bei Bestimmung der relativen Herz- und Leberdämpfung. Charité-Annalen, II. Jahrgang, 1875, S. 191—196.

A. Schott[1]), Riess[2]), Laache[3]), Sahli; Ewald bestreitet, dass die absolute Dämpfung einen bindenden Schluss auf die wahre Grösse des Herzens gestattet und erklärt, dass letztere allein durch die Bestimmung der relativen Dämpfung erkannt werden könne. Zur genauen Feststellung der relativen Dämpfung bediente er sich der Percussions-Auscultation; er fand, dass die relative Herzdämpfung sich meist präcise, nur nicht immer haarscharf, ermitteln lässt; die Fehlerbreite betrug bis zu 1 cm. Er zeichnete die Dämpfungsfigur vor dem Tode auf, stach vor der Section Nadeln ein und prüfte das Ergebniss.

Besonders scharf hat sich Riess zu Gunsten der relativen Dämpfung ausgesprochen; er erkennt der absoluten Dämpfung nur einen sehr bedingten Werth zu und hält die Abgrenzung einer der anatomischen Herzgrösse annähernd entsprechenden Dämpfungsfigur bei der grossen Mehrzahl der Fälle für durchaus gut möglich, und bei einiger Uebung, für nicht allzu schwer. Er bediente sich der starken Percussion und controlirte die gefundene Herzfigur durch Nadelstich.

Um exacte Angaben über den Grad der Genauigkeit, mit welcher sowohl die absolute (wandständiger Theil), als auch die relative Dämpfung (gesammte vordere Fläche des Herzens, wirkliche Herzgrösse) durch Percussion ermittelt werden kann[4]), zu gewinnen, habe ich beide in dieser Beziehung an Leichen geprüft und gefunden, dass durch Percussion die absolute Dämpfung viel genauer, als die relative, bestimmt wird. Die Fehlerbreite beträgt für die Grenzen der absoluten Dämpfung nach meiner Erfahrung höchstens einige Millimeter[5]); grössere Differenzen

[1]) A. Schott, Beiträge zur physikalischen Diagnostik des Herzens, Centralblatt f. d. medic. Wissenschaften 1881, No. 23—26.

[2]) Riess, Ueber die percutorische Bestimmung der Herzgrenzen, Zeitschrift f. klin. Medicin, Bd. 14, 1888, S. 1.

[3]) Laache, On Percussion af Hjertet, Festschrift für Hjalmar Heiberg, Christiania 1895.

[4]) Ich verwende die Bezeichnungen „absolute Dämpfung", „relative Dämpfung" stets in dem eben erwähnten Sinne.

[5]) Die Behauptung J. Meyer's („Zur Percussion des Brustbeins, der Herzens- und pericardialer Ergüsse", Charité-Annalen, II. Jahrgang, 1875, S. 355—391), dass die absolute Herzdämpfung mit einer Fehlerbreite von 0—1½ cm bestimmbar sei, trifft nicht zu.

zwischen der gefundenen Grenzlinie und der wirklichen Lage fallen dem Untersucher zur Last. Auch die Grenzen der relativen Dämpfung habe ich oft überraschend genau durch die Percussion festgestellt; jedoch stieg in einzelnen Fällen die Fehlerbreite mitunter bis zu 1 cm und etwas darüber. Da in Folge der Lage des von der Lunge bedeckten Herz-Abschnittes diesen, der Körper-Oberfläche entnommenen Zahlen noch grössere wirkliche Entfernungen entsprechen, was bei der absoluten Grösse der zu berücksichtigenden Werthe erheblich ins Gewicht fällt, so ergiebt sich, dass die relative Herzdämpfung nicht mit genügender Schärfe feststellbar ist. Nur die absolute Dämpfung bietet eine millimetrische Leistung. Die gleiche Erfahrung habe ich z. B. für die absolute und relative Leberdämpfung gemacht. Uebrigens gelang mir, wie der Leichenversuch bewies, die Bestimmung der relativen Herzdämpfung besonders genau oft nicht nur nach links, sondern auch gerade nach oben und nach rechts.

Demnach entscheidet die exacte, durch Zahlen begründete Prüfung ohne Weiteres zu Gunsten der absoluten Herzdämpfung: der relativen Dämpfung kann nur ein bedingter Werth zugesprochen werden. Auch andere Erwägungen scheinen mir gegen die Verwerthbarkeit der relativen Dämpfung zu sprechen. In Folge der mangelnden Schärfe der Grenzen wird die relative Dämpfung innerhalb grösserer Zahlen schwankend und lässt geringfügige Vergrösserungen des Herzens nicht sicher erkennen; erst eine bedeutendere Zunahme der Masse des Herzens wird deutlich bemerkbar, für welche ohnehin eine Schwierigkeit der Erkennung, auch durch die absolute Dämpfung, nicht besteht. Ausserdem möchte ich an dieser Stelle noch auf einen anderen Umstand besonders hinweisen. Die relative Herzdämpfung entspricht im Wesentlichen dem geschlossenen Herzbeutel; nun kann aber sogar der Anatom, selbst wenn bereits die Brusthöhle geöffnet und allein der Herzbeutel noch geschlossen ist, über die Art der Herz-Vergrösserung ein genaues Urtheil nicht abgeben: das ist erst nach Eröffnung des Herzbeutels möglich. Denn eine Vergrösserung nach rechts oder links hat keineswegs immer die Bedeutung, welche ihr zugeschrieben wird, dass sie nehmlich eine Zunahme des gleichnamigen Herz-Abschnittes annehmen lässt.

Im Gegentheil habe ich wiederholt gesehen, dass z. B. eine Vergrösserung nach links allein durch den vergrösserten rechten Ventrikel, bei normalem Verhalten des linken, bewirkt sein kann[1]); ich komme auf diese Verhältnisse im späteren Theil der Arbeit zurück. Daher hat die Kenntniss der gesammten Herzgrösse stets nur einen geringen diagnostischen Werth; es bedürfte der Angabe, welche Bruchtheile auf die einzelnen Abschnitte des Herzens entfallen.

Anders verhält es sich mit der absoluten Herzdämpfung. Wie bereits hervorgehoben wurde, decken sich die durch die Percussion ermittelten Linien genau mit der anatomischen Begrenzung; der vordere Lungenrand grenzt sich, wie ich gefunden habe, selbst in einer 2—3 mm dicken Schicht gegen die unbedeckte Partie des Herzens noch deutlich ab. Fehlerquellen sind in diesem Falle kaum vorhanden, die Fehlerbreite beträgt höchstens einige Millimeter; die in Betracht kommende unbedeckte Oberfläche des Herzens liegt der Körper-Oberfläche annähernd parallel und ist von ihr durch eine mässig dicke Schicht getrennt. Die absolute Herzdämpfung ist nach meiner Erfahrung nicht nur an sich zuverlässig, sondern auch für die Beurtheilung des Herzens wirklich brauchbar und reicht allein, wie ich behaupten möchte, zur Erkennung des Zustandes des Herzens fast in allen Fällen aus, wenn eine Kenntniss sowohl der normalen Lage des Herzens, als auch der verschiedenen Formen der Vergrösserung, besonders bezüglich der Art der später zu erörternden Verschiebung der einzelnen Theile, gegeben ist; die relative Herzdämpfung ist nach meiner Meinung meistens entbehrlich. Natürlich wird eine mathematische Formel, nach welcher aus der absoluten Herzdämpfung die gesammte Herzgrösse berechnet werden könnte, kaum je gefunden werden; immerhin aber haben sich mir gewisse Verhältnisse zwischen absoluter Herzdämpfung und wahrer Grösse einzelner Theile des Herzens als so gleich-

[1]) Die häufig gestellte, aber irrthümliche Diagnose einer Vergrösserung des linken Ventrikels bei incomplicirten Fehlern der Mitralis verdankt diesem Umstande ihren Ursprung. (Vgl. Oestreich, Das Verhalten der linken Herzkammer bei den Erkrankungen der Valvula mitralis, Dies. Arch. Bd. 151, S. 189—219, 1898.)

mässig erwiesen, dass man sich jener Forderung wenigstens nähern kann.

Die Einwände, welche gegen die alleinige Benutzung der absoluten Dämpfung erhoben werden, fallen wenig ins Gewicht und wurden zum Theil schon im Vorhergehenden berührt. Nur einen Punkt möchte ich zunächst noch hervorheben. Die absolute Dämpfung soll geringfügige Aenderungen des Herz-Volumens nicht erkennen lassen: wenn ich davon absehe, dass das die relative Dämpfung noch weniger vermag, so dürfte eine andere Erwägung jenen Einwand wohl vollends entkräften. Denn oft ist sogar auf dem Leichentisch, wenn das Organ selbst der Betrachtung unterliegt, eine nur geringfügige Volumens-Aenderung nicht sicher zu erkennen, weil das Volumen des Herzens überhaupt innerhalb ziemlich weiter Grenzen schwankt und absolute Zahlen nicht existiren, indem für die genauere Beurtheilung verschiedene Factoren, z. B. Körpergrösse u. s. w.[1]), in Rechnung gestellt werden müssen. Wenn also nicht einmal die Autopsie eine volle Aufklärung gewährt, um so weniger dürfte ein derartiger Einwand gegen eine mittelbare Untersuchungs-Methode als berechtigt anerkannt werden. Auch geringfügige Aenderungen des Volumens anderer Organe, z. B. der Leber, bereiten dem Anatomen und dem Kliniker die gleiche Schwierigkeit. Jedoch wird die Berücksichtigung aller Umstände, nicht bloss der Resultate der Percussion, meist in solchem Falle trotzdem zu einer sicheren Diagnose verhelfen.

Ein andrer Einwand gegen die absolute Herzdämpfung bezieht sich darauf, dass sie in Folge von Verwachsungen in der Herzgegend oder Emphysem der Lunge völlig werthlos sein könne. Dieser Einwand trifft für die Praxis nach meiner Erfahrung selten wirklich zu; ich habe viele Fälle von Emphysem untersucht und habe auch in diesen die Brauchbarkeit der absoluten Dämpfung sicher nachweisen können. Ausserdem sind die beiden genannten Zustände derartig, dass sie sehr leicht erkannt und berücksichtigt werden können. Ueberhaupt wird das Herz nie vollständig von emphysematösen Lungen bedeckt und es verschwindet daher die absolute Herzdämpfung nie vollständig; ich

[1]) Vgl. W. Müller, die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens, 1883.

habe dementsprechend auch immer eine absolute Herzdämpfung gefunden. Emphysematöse Lungen haben nach meiner Erfahrung weniger die Eigenschaft, das Herz in grösserer Ausdehnung zu bedecken, als sie vielmehr, leichter in Schwingungen versetzt, auf weitere Entfernungen hin bereits erschüttert werden und Schall geben: die Stärke dieser, die Untersuchung des Herzens störenden Erscheinung kann durch leiseste Percussion um ein Erhebliches vermindert werden. Bei Emphysem mag bisweilen die relative Dämpfung zur Controlle der absoluten herangezogen werden, ich habe ihrer zu diesem Zwecke kaum je bedurft.

Was die Methodik der Untersuchung betrifft, so bediente ich mich nach den von Weil[1]) hervorgehobenen Grundsätzen für die Bestimmung der absoluten Dämpfung der leisen Percussion, für die der relativen Dämpfung der lauten Percussion; gewöhnlich übe ich die Finger-Finger-Percussion, welche mir für die exacte Ermittelung der absoluten Dämpfung unentbehrlich erscheint. Dabei wird der zu beklopfende Finger weder besonders stark eingedrückt, noch zu lose aufgelegt. Die praeciseste Bestimmung der Grenzen der absoluten Dämpfung wurde erzielt, wenn vom Herzen zur Lunge percutirt wurde. Dabei verfuhr ich in der Weise, dass ich zunächst ungefähr die Stelle der absoluten Herzdämpfung aufsuchte, und dann von dieser Stelle aus in allen möglichen Durchmessern (vgl. Krönig) zur Lunge percutirte. Das umgekehrte Verfahren, der Uebergang vom lufthaltigen Schall durch den relativ gedämpften zum absolut gedämpften, ist nicht im Stande, gleich scharfe Ergebnisse zu liefern; die vielfache, vergleichende Prüfung beider Methoden an Leichen hat mich davon überzeugt. Am Lebenden gewährt die leicht zu beobachtende respiratonische Verschiebung der Lungenränder den Beweis für die Richtigkeit der gezeichneten Grenzlinie. Für die relative Dämpfung bediene ich mich entweder der Finger-Finger- oder der Hammer-Plessimeter-Percussion; beide leisten in diesem Falle, wie ich auf Grund von Versuchen an Leichen aussagen kann, das Gleiche. Dagegen lege ich beim Percutiren geringeren Werth auf die Palpation, auf das Gefühl des Widerstandes; ich berücksichtige möglichst allein die Qualität

[1]) Weil, Ueber starke und schwache Percussion, Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 17.

des Schalles. Indem ich mich an dieser Stelle gegen die palpatorische Percussion Ebsteins[1]), gegen die Bestimmung der Herz-Resistenz wende, richtet sich diese Bemerkung nicht gegen die Methode selbst und die durch dieselbe gewonnenen Resultate, sondern sie bezieht sich darauf, dass, wie ich mich überzeugt zu haben glaube, nicht schlechtere Ergebnisse durch die einfache, nicht palpatorische Percussion erreicht werden können. Ausserdem darf wohl daran erinnert werden, dass der Herz-Resistenz die gleichen Fehler, wie der relativen Herzdämpfung anhaften.

### Die Grenzen der normalen Herzdämpfung.

Indem ich mich nun zu den Grenzen der absoluten Dämpfung gesunder Herzen wende, welche vermöge der im Vorhergehenden besprochenen praecisen Bestimmbarkeit allgemein anerkannte Grenzlinien besitzen sollte, muss ich auch hierbei die mangelnde Uebereinstimmung der verschiedenen Autoren feststellen. Das am meisten umstrittene Gebiet ist die rechte Grenze, während bezüglich der oberen und linken Grenze geringere Differenzen bestehen. Zunächst darf ich wohl den Grund für die erschwerte Ermittelung der rechten Grenze berühren. Derselbe wird ohne Zweifel dadurch gegeben, dass zugleich mit der rechten Herz-Lungengrenze ein Wechsel der Körper-Bedeckung stattfindet, indem nehmlich an die Stelle der Rippen und Intercostalräume das Sternum tritt. Daher würde, selbst wenn das Organ unverändert bliebe, ein geringer Wechsel des Schalles mit Sicherheit zu erwarten sein[2]). Diesen Unterschied des Schalles

[1]) Ebstein, Zur Lehre von der Herz-Percussion, Berlin. Klin. Woch. 1876, Nr. 35. Vgl. auch Lüning, Ueber die Percussion des Herzens, Inaug.-Diss. Göttingen, 1876. — Schläfke, Beiträge zur Percussion des Herzens, Inaug.-D. Göttingen, 1877. (Hierzu Ebstein, Deutsches Archiv f. klin. Medic., Bd. 27, 1880). — Hornkohl, Ueber die Bestimmung der Herz-Resistenz beim weiblichen Geschlecht, Inaug.-D. Göttingen, 1887. — Busse, Ueber die Bestimmung der Herz-Resistenz beim männlichen Geschlecht, I.-D. Göttingen 1888. — Hapke, Ueber die Bestimmung der Herz-Resistenz bei Kindern, Inaug.-D. Göttingen, 1893.

[2]) Nimmt man, wie üblich, bei der Section das Sternum mit einem Theil der Rippen und Intercostalräume heraus, und percutirt nach einander das Sternum, die Rippen, die Intercostalräume über irgend einem Hohlraum, so ist die Schallqualität deutlich verschiedenartig.

zwischen den Intercostalräumen, Rippen und Sternum muss man aber allmählich würdigen und in Rechnung stellen lernen; den zwischen Rippen und Intercostalräumen vorhandenen Schall-Unterschied vernachlässigt man überhaupt gewöhnlich völlig. Zugleich kommt noch ein andrer Factor in Betracht, um die Bestimmung der rechten Herzgrenze zu erschweren: das ist die sogenannte Plessimeter-Wirkung des Sternum, welche zuerst von C. Schweigger[1]) erkannt worden ist. Sie beruht darin, dass, wenn das Sternum an einer Stelle percussorisch erschüttert wird, der ganze Knochen in Schwingungen geräth, so, dass selbst bei Percussion einer absolut gedämpften Stelle, die unter einem anderen Theil des Sternum gelegenen Lungen ihren Schall mitertönen lassen. Diese Plessimeter-Wirkung des Sternum zu leugnen, liegt mir fern, z. B. ist stets der costale Theil einer Dämpfung intensiver, als der sternale (vgl. Biernacki); auch kann diese Plessimeter-Wirkung durch dämpfende Vorrichtungen (A. Schott, Gerhardt, Biernacki) verringert werden. Indessen ist diese Plessimeter-Wirkung des Sternum, wie ich mit Biernacki behaupte, eine durchaus beschränkte, höchstens von Einfluss auf den Grad der Intensität einer Dämpfung; vor Allem aber lässt sie sich durch geeignete, besonders leise Percussion auf ein Mindest-Maass reduciren. Mit dem Sternum möchte ich die Rippen und die Clavicula vergleichen. Auf letzterer wird, trotz zweifellos vorhandener Plessimeter-Wirkung, mit ausserordentlicher Schärfe die laterale Lungen-Grenze durch Percussion bestimmt (Krönig[2])). Nach meiner Erfahrung lassen sich nun auch auf dem Sternum die verschiedenen Grenzlinien sehr genau percutiren. Auch ausserhalb der Herz-Grenzen finde ich für diese Behauptung Beweise; diese werden durch die Verhältnisse im mittleren und oberen Theil des Sternum geliefert. Der obere Theil des Sternum (Manubrium) lässt z. B. bei Erwachsenen (Krönig) die mediale Lungen-Grenze aufs Genaueste percutiren. Ebenso wird, wie ich auf Grund eigener

[1]) Schweigger, Ueber Luschka's Abbildungen der Brust-Organe des Menschen in ihrer Lage, Deutsche Klinik 1857, Nr. 25 S. 241.

[2]) G. Krönig, Zur Topographie der Lungenspitzen und ihrer Percussion. Vortrag, gehalten in der Gesellschaft der Charité-Aerzte am 28. März 1889, Berliner Klin. Wochenschrift 1889, Nr. 37, 16. Sept.

Untersuchung sage [1]), die Thymus jüngerer Individuen eben dort auf das Schärfste percussorisch abgegrenzt. Selbst auf dem mittleren Theil des Sternum (Corpus sterni) ist es leicht, die Grenze zwischen rechter und linker Lunge zu finden, sobald eine Lunge erkrankt ist, d. h. gedämpften oder tympanitischen Schall gibt. So habe ich bei rechtsseitiger Pneumonie und andern Zuständen den Verlauf des vorderen Randes der rechten Lunge gegen den der linken von oben nach unten, besonders auch im mittleren Theil des Sternum, abgrenzen können. Diese Grenze verlief nicht etwa stets am linken Sternalrand, sondern in Folge pathologischer Verhältnisse, (z. B. stärkere Aufblähung der linken Lunge bei Luftleerheit der rechten), oft in der Mitte des Sternum selbst von oben nach unten. Indem also bereits diese Thatsachen vor einer Ueberschätzung der Plessimeter-Wirkung des Sternum warnen, sprechen meine Erfahrungen bezüglich des untern Theiles des Sternum und der rechten Herz-Grenze ebenfalls in dem gleichen Sinne. Ebenso, wie der obere Theil des Sternum die von ihm gedeckten Grenzlinien genau zu bestimmen gestattet, trifft dasselbe auch uneingeschränkt für den unteren Theil des Sternum zu. Ich würde das nicht sagen, wenn ich mich nicht durch den anatomischen Befund von der Richtigkeit dieser Behauptung überzeugt hätte. Wohl mag die Percussion eine individuelle Methode sein: da jedoch meine Angaben durch die vielfach wiederholte anatomische Untersuchung bestätigt worden sind, so dürften abweichende Ergebnisse anderer Autoren wohl mit Recht der Methode selbst zugeschrieben werden. Ich bin bereit, die in dieser Arbeit entwickelten Resultate jederzeit an irgend einer Leiche oder einem Lebenden zu demonstriren.

Ich bespreche nun erst die rechte Grenze der absoluten Dämpfung, später die obere, die linke und die untere.

Ueber die rechte Grenze der absoluten Herzdämpfung sagen einige Autoren, der wandständige Theil des Herzens werde zwar vom Sternum bedeckt, die absolute Herzdämpfung reiche also anatomisch bis unter das Sternum, sie sei aber percussorisch nicht nachweisbar; vielmehr falle die rechte Grenze auf den

[1]) Ich verweise auf die in demselben Bande dieses Archivs erschienene Arbeit Blumenreich's, Ueber die Thymus-Dämpfung.

linken Sternalrand (Schweigger, Gerhardt, Weil, Eichhorst, Sticker, Sahli). Andere Autoren verlegen die rechte Grenze sowohl anatomisch, als auch percussorisch an den linken Sternalrand. Dagegen beschrieb Matterstock bei kurzem Sternum und Proc. ensiformis eine rechtsseitige Dämpfung und fügt zugleich hinzu, dass er die rechte Grenze der absoluten Dämpfung in der Minderzahl seiner Fälle bis zur Mitte des Sternum gefunden habe. Krönig giebt an:

„Die Grenze beginnt am häufigsten im 4. Intercostalraum oder am oberen Rand des 5. Rippenknorpels, meist ½—1 cm vom linken Sternalrand entfernt, selten am Rande selbst, und zieht in mehr oder weniger steilem Bogen nach der Mitte der Basis sterni oder etwas einwärts davon, unter Umständen auch bis zum rechten Rande desselben. Ein verschieden grosser Abschnitt der Basis sterni fällt in die absolute Herzdämpfung."

Auch Leo gesteht zu, dass bei normalen Individuen der linke Sternalrand überschritten werden kann.

Biernacki hat Aehnliches beobachtet:

„Ich habe nun unter solcher Methodik bei manchen sonst normalen Subjecten beobachtet, dass zwischen der 4. und 6. Rippen-Insertion der Percussionsschall an der linken Hälfte des Brustbeins weniger hell, als an der rechten war. Dies konnte überhaupt nur bei leiser Percussion festgestellt werden: für ein ungeübtes Ohr war die Erscheinung schwieriger zu percipiren. Am linken Sternalrande nahm jedoch die Differenz des Percussionsschalles so bedeutend zu, dass man sich genöthigt sah, die rechte Herzgrenze hierhin zu verlegen. Etwas näher diese sternale Dämpfung zu begrenzen, — ob sie in Gestalt einer schrägen oder gebogenen Linie verläuft —, wage ich aber für keinen der beobachteten Fälle."

Ich kann, wie ich im Folgenden ausführen werde, mit geringer Abweichung die Angabe Krönig's bestätigen, dass nehmlich die rechte Grenze der absoluten Dämpfung Gesunder der anatomischen Lage entsprechend schräg über das Sternum verläuft. Zunächst muss ich noch vorausschicken, dass ich fast constant die obere Grenze, oder richtiger den höchsten Punkt der absoluten Herzdämpfung wirklich Gesunder am unteren Rande der 4. Rippe, nahe dem Sternum, d. h. nicht mehr als ½—1 ctm. davon entfernt, gefunden habe. Von hier ab geht sowohl die rechte, als auch die linke Grenze sofort nach abwärts; eine wirkliche obere, horizontale Grenzlinie existirt nicht.

Jener höchste Punkt der absoluten Herzdämpfung liegt im Gebiet der vorderen Wand des rechten Ventrikels, und zwar in der Gegend des Conus arteriosus, unterhalb der Pulmonalklappen, im Mittel etwa 1 ctm nach aussen und ein wenig nach unten von der Spitze des rechten Herzohres, häufig etwa in der Mitte zwischen Spitze des Herzohres und Septum ventriculorum. Ein von diesem Punkte auf den rechten (unteren) Herzrand gefälltes Lot hat bei normalen Herzen im Mittel eine Länge von 6—7 ctm. Dieser Punkt entspricht natürlich derjenigen Stelle, wo die vorderen medialen Lungenränder, welche oberhalb der absoluten Herzdämzfung einander berühren, auseinander zu weichen anfangen. Von jener Stelle (unterer Rand des Sternal-Endes der 4. linken Rippe) verläuft nun ohne Ausnahme die rechte Grenze der absoluten Dämpfung schräg über das Sternum nach rechts und unten zum Sternal-Ansatz des 5. rechten Rippenknorpels, mitunter auch zur gleichen Stelle des 5. rechten Intercostalraumes oder des 6. rechten Rippenknorpels). Hier biegt dann die rechte Herzgrenze in den mehr horizontalen Verlauf der Lungen-Lebergrenze um. Diese Umbiegungsstelle deckt sich mit der rechten unteren Ecke des Herzbeutels und zugleich mit der rechten (unteren)Ecke des rechten Ventrikels, also mit demjenigen Punkte, an welchem rechter (unterer) Herzrand und Herzbasis zusammentreffen. Daher wird die rechte Herzgrenze durch Veränderung des rechten Ventrikels und speciell seiner rechten (unteren) Ecke, wie im Späteren ausgeführt werden wird, erheblich modificirt. Da diese rechte (untere) Ecke des rechten Ventrikels, wie eben erwähnt, der Herz-Basis angehört, so nähert sich die rechte Herz-Grenze von jenem höchsten Punkte (im Gebiet des Conus arteriosus dexter) aus, während sie abwärts geht, allmählich der Herzbasis. Die rechte Grenze der absoluten Herzdämpfung verläuft gewöhnlich nicht in einer graden Linie, sondern in einem leichten Bogen, welcher nach rechts und oben concav, nach links und unten convex ist. Die Krümmung dieses Bogens ist ein wenig wechselnd; bald ist der Bogen etwas mehr flach, bald etwas mehr gewölbt, bald nähert er sich mehr, bald weniger dem linken Sternalrand. Nie jedoch fällt nach meiner Erfahrung diese Linie mit dem linken Sternal-

rand selbst zusammen, immer verläuft sie, von diesem getrennt, mehr oder weniger schräg über das Sternum. Die Feststellung dieser Thatsache wird erleichtert, wenn man nach dem Rathe Krönig's stets auch das Sternum selbst auf der Haut aufzeichnet. Aehnliche Angaben der Autoren sind früher vielleicht weniger beachtet worden: so sagt z. B. J. Meyer, dass man bei Gesunden in der Rückenlage mit mässig-starkem Anschlag den rechten Herzrand deutlich längs der Mitte des Sternum nachweisen kann. Auch die von Matterstok bei kurzem Sternum erhobenen Befunde scheinen mir damit übereinzustimmen, wenn man nur berücksichtigt, dass bei kurzem Sternum zur Ermittlung der rechten Herzgrenze nicht über diesem, sondern über Rippen und Intercostalräumen percutirt wird. Die Behauptung der Autoren, dass die Grenze am linken Sternalrand verlaufe, ist wohl leicht erklärlich, da sie oft wirklich nahe demselben liegt. Ebenso ist es ohne Zweifel richtig, dass der untere Theil des Sternum einen wandständigen Theil des Herzens deckt. Demnach ist eine Dämpfung im untern Theil des Sternum nicht ohne Weiteres pathologisch; in wie fern pathologische Verhältnisse eintreten können, wird im folgenden Theil der Arbeit erörtert werden.

Ich wende mich nun zur linken Herz-Grenze. Von jenem vorher erwähnten höchsten Punkte an nehmlich zieht die linke Herz-Grenze regelmässig in einem Bogen zur Herzspitze; wie bereits hervorgehoben wurde, existirt ein horizontaler Verlauf der oberen Herz-Grenze nicht; bisweilen ist eine sehr kurze Strecke (vom Sternum aus 1—2 cm), aber auch nur annähernd, horizontal. Aus dem schrägen Abwärtsgehen dieser Herzgrenze erklären sich ohne Schwierigkeit die wechselnden Angaben der Autoren bezüglich der Lage der sogenannten oberen Herz-Grenze; Schultess[1]) hat letzthin besonders darauf hingewiesen und „die untere Lungen-Grenze am linken Sternalrand“ 66 mal am oberen Rand der 5. Rippe, 22 mal im 4. Intercostalraum und 12 mal an der 4. Rippe gefunden. Der Bogen, welchen die linke Herz-Grenze beschreibt, gelangt zu der im 5. Intercostalraum zwischen Ma-

[1]) Schultess: Ueber den Stand der unteren Lungen-Grenzen und den Spitzenstoss bei gesunden Menschen. Deutsches Archiv f. klin. Medicin 1898, Bd. 60, Hft. 2, 3, S. 317.

millar-Linie und Parasternal-Linie gelegenen Herzspitze und ist nach links oben (gegen die linke Schulter) convex, nach rechts unten concav. Bezüglich der Projection der linken Herz-Lungengrenze auf das Herz selbst bemerke ich Folgendes: die linke Herz-Lungen-Grenze verläuft von dem vorher festgestellten, im Conus arterios. dext. gelegenen höchsten Punkt der Herzdämpfung aus nach abwärts und lateralwärts, nähert sich allmählich dem Septum ventriculorum und erreicht, medial und dicht neben letzterem bleibend, die Herzspitze. Nur in einer Minderzahl von Fällen überschreitet die linke Herz-Grenze das Septum ventriculorum nahe seiner Mitte unter einem spitzen Winkel, liegt dann lateral jedoch dicht (nur wenige Millimeter entfernt) neben dem Septum, um gegen die Herzspitze hin wieder mehr medialwärts an das Septum heranzutreten. Jedenfalls also entspricht im Wesentlichen die absolute Dämpfung einem Theil des rechten Ventrikels, bisweilen kommt ein unbedeutender (wenige Millimeter breiter) Streifen des linken Ventrikels noch hinzu. Die Herzspitze liegt nach meiner Erfahrung (vgl. Schultess) bei Gesunden stets im 5. Intercostalraum zwischen Mamillar-Linie und Parasternal-Linie, wurde hier durch die eingesenkte Nadel regelmässig auf das Genaueste getroffen. Die Nadel wurde im untersten äussersten Punkt der Herzdämpfung, d. h. dort, wo die linke Herz-Grenze in die horizontale, linke, untere Lungen-Grenze umbiegt, eingestochen. Am Lebenden bestimmt Krönig die Stelle der Herzspitze zuerst allein durch die Percussion und bedient sich dann zur Controlle des Spitzenstosses; wegen der dabei stattfindenden Prüfung des Percussions-Ergebnisses erscheint mir dieses Verfahren ausserordentlich empfehlenswerth. Die Frage, ob die Stelle des Herzstosses wirklich der Herzspitze entspricht, ob also der Herzstoss in der von Krönig vorgeschlagenen Weise überhaupt verwendet werden kann, habe ich zu beantworten versucht. So oft ich an Leichen, wie angegeben, die Herzspitze allein durch Percussion bestimmte, erwies sich die gefundene Stelle durch Nadelprüfung immer auch wirklich als die Herzspitze. Wenn ich nun am Lebenden die Herzspitze durch Percussion ermittelte, dann ergab sich dieselbe Stelle, welche nach der an der Leiche gewonnenen Erfahrung absolut die Herzspitze selbst sein musste, und dort schlug auch der Spitzenstoss. Ich kann daher nicht daran

zweifeln, dass der sogenannte Spitzenstoss sicher durch die Herzspitze selbst erzeugt wird.

Eine besondere Besprechung muss an dieser Stelle dem vordersten, untersten zungenförmigen Theil des linken Oberlappens, der Lingula (Lob. lingualis) gewidmet werden. Die Lingula erstreckt sich, wie bekannt, von links (lateral) her nach rechts (medial) über die Herzspitze hinüber und bedeckt dieselbe. Bisweilen fehlt die Lingula fast ganz, und nur eine kleine Prominenz des Lungenrandes deutet ihren eigentlichen Sitz an; in anderen Fällen kann sie wiederum auffallend gross sein. Auch ihre Form ist ein wenig wechselnd, entweder mehr schmal und lang, oder breit und kurz; im Mittel beträgt die Länge etwa 1—2 cm, die Dicke wenige Millimeter. Die Lingula stellt ungefähr ein Dreieck oder richtiger einen Kegel dar, dessen Spitze medialwärts gerichtet ist und dessen Basis, lateralwärts gelegen, den Uebergang in den linken Oberlappen vermittelt. Die Lingula hat also eine vorgeschobene, isolirte Lage und stellt ein kleines, lufthaltiges Stück Lunge dar, welches nach oben, unten und rechts von luftleerem Gewebe umgeben ist. Hierbei zeigt sich die Grenze percussorischen Erkennens; ebenso, wie luftleere Heerde inmitten lufthaltigen Parenchyms zum Nachweis einer bestimmten Grösse bedürfen, in der gleichen Weise ist auch für lufthaltige Theile innerhalb gedämpfter Partien ein gewisser Umfang erforderlich, falls eine Erkennung möglich sein soll. In dieser Beziehung liefert die percussorische Untersuchung der Lingula ein wichtiges Ergebniss. Die Percussion der Lingula selbst an der Leiche entnommenen Lungen liess wenig deutlichen Schall ertönen; erst wenn man sich der Basis der Lingula und also derjenigen Stelle nähert, wo eigentlich die Lingula als besondere Erhebung aus dem medialen Lungenrande hervortritt, erklang lauter Schall. Sehr oft ging die eingestochene Nadel durch die Basis der Lingula hindurch genau zur Herzspitze, welcher Umstand wohl mit Recht als Beweis dafür dienen kann, dass die Lingula bei Percussion der Herzspitze einen Einfluss auf den Schall nicht ausgeübt hat. In der Regel ist also die Lingula ohne Einfluss auf das Resultat der Percussion und stört die Bestimmung der Herzspitze absolut nicht. Es ist jedoch natürlich nicht ausgeschlossen, dass einmal eine etwas grössere

Lingula störend einwirken könnte; mir ist eine solche nicht begegnet.

Zuletzt wende ich mich zu der unteren Herzgrenze, welche bekanntlich nicht unmittelbar bestimmbar ist; allein in dem Falle, dass das Herz die Leber nach links hin überragt, wird ein kurzes Stück dieser unteren Herzgrenze direct percutirt. Gewöhnlich wird diese untere Grenze nur durch eine Art von Construction gefunden. Ich habe mich davon überzeugt, dass die von Matterstock vorgeschlagene Art der Construction am meisten der Wahrheit nahe kommt.

Indem ich jetzt die Besprechung der absoluten Herzdämpfung Gesunder schliesse, bemerke ich noch, dass die Herzfigur weder ein Viereck, noch ein Dreieck darstellt; aber wenn sie durchaus mit einem von beiden verglichen werden soll, so dürfte sie ohne Zweifel mehr einem Dreieck entsprechen, dessen rechte Seite nach innen convex, dessen linke Seite nach innen concav ist. Dies ist die durch möglichst exacte Percussion gefundene Form der absoluten Dämpfung; dass dieselbe mit der anatomischen Form zusammenfällt, war nicht etwa die Voraussetzung meiner Untersuchung, sondern eine Bestätigung, ein Beweis für die Richtigkeit und Schärfe meiner Percussions-Resultate. Ich habe nicht die mir vorher bekannte anatomische Form der absoluten Herzdämpfung herausbringen wollen, sondern war früher von der Incongruenz der Perkussions-Figur und der anatomischen Grenzlinie überzeugt, bis sich mir das Gegentheil als richtig erwies.

Nur wenige Worte füge ich über die Bestimmung der relativen Dämpfung hinzu. An zwei Stellen fallen nach meiner Erfahrung absolute und relative Dämpfung zusammen,

a) an der Stelle der Herzspitze,

b) an der rechten unteren Ecke des Herzbeutels.

Von diesen beiden Stellen aus wenden sich die Grenzen der relativen Dämpfung in starkem, nach aussen convexem Bogen zur Stelle des zweiten Intercostalraums oder des oberen Randes der dritten Rippe, wo sie durch eine obere Grenze in Verbindung treten.

### Pathologische Formen der absoluten Herzdämpfung.

Dass die Herzdämpfung vergrössert oder verkleinert sein kann, ist allgemein bekannt und bedurfte an dieser Stelle keiner

weiteren Erörterung; hier muss vielmehr untersucht werden, in wiefern die Vergrösserung einzelner Theile des Herzens charakteristische Formen der Dämpfung erzeugt und wie dadurch sichere diagnostische Hinweise gewonnen werden. Denn es kommt, was bereits früher hervorgehoben wurde, weniger darauf an, dass das Herz überhaupt vergrössert ist, als darauf, welche Theile im Besonderen zugenommen haben.

Jeder Ventrikel nimmt im Falle einer Vergrösserung (Dilatation, Hypertrophie) nicht nur in der Fläche, nach rechts, links, oben und unten zu, sondern erfährt auch eine Zunahme im Dickendurchmesser (Sternovertebral-Durchmesser), welcher Umstand einen sehr bedeutenden Einfluss auf die Configuration der Dämpfungs-Figur ausübt. Ausserdem muss daran erinnert werden, dass einzelne Theile der Ventrikel, z. B. die Herzbasis, mehr fixirt sind und sich daher weniger vergrössern, während andere Theile sich ohne Beschränkung ausdehnen können. Zugleich mit der Vergrösserung einzelner Herz-Abschnitte nimmt auch das viscerale und parietale Pericardium zu, und zwar nicht in der Form einfacher Dilatation, sondern mit Zunahme seines Gewebes. Der für die Herz-Vergrösserung erforderliche Raum wird im Wesentlichen immer auf Kosten der Lungen gewonnen, jedoch ist in dieser Beziehung eine gewisse Beschränkung erkennbar, wie mich die Erfahrung gelehrt hat. Mag auch das Herz im Ganzen (relative Herzdämpfung) sehr gross sein, so weicht der mediale (vordere) Lungenrand dennoch in geringerem Grade zurück und überschreitet nach rechts sehr selten den rechten Sternalrand, nach links nur bisweilen die Mamillar-Linie um ein Bedeutendes. Daher unterliegt selbst bei stärkster Massen-Zunahme des Herzens die absolute Herzdämpfung dieser Begrenzung. Ausserdem möchte ich noch auf einen anderen Umstand hinweisen. Eine erst kurze Zeit bestehende, vielleicht finale Dilatation eines Ventrikels wird weniger auf die Configuration der absoluten Herzdämpfung oder richtiger der Lungenränder einwirken, als eine längere Zeit bestehende, vielleicht mit stärkerer Hypertrophie verbundene Dilatation. Im letzteren Falle wird natürlich die Form der Dämpfung augenfälliger beeinflusst. Immerhin aber erfahren die Lungen in Folge der Möglichkeit schnellen Wechsels des Luftgehaltes eher, als irgend ein luftleeres

Organ, durch eine Herz-Vergrösserung eine Aenderung ihrer Gestalt. So viel musste über die Zuverlässigkeit der im Folgenden zu erörternden Dämpfungs-Figuren vorausgeschickt werden.

Ich beginne zunächst mit der Vergrösserung des rechten Ventrikels, weil sich mir gerade für diesen ein sehr charakteristischer Befund ergeben hat; es ist dies ja um so leichter erklärlich, weil die absolute Dämpfung einen Theil des rechten Ventrikels darstellt, und daher Veränderungen des rechten Ventrikels mit Recht eine Beeinflussung der Dämpfungs-Figur erwarten lassen. Wenn der rechte Ventrikel sich vergrössert, zeigt vor allem die rechte Grenze der absoluten Dämpfung, jene vorher beschriebene, schräg über das Sternum verlaufende Linie, eine zuerst genauer von Krönig beschriebene Veränderung, eine Art Treppenform, welche, wie ich sofort auseinandersetzen werde, bestimmten anatomischen Verhältnissen entspricht. Ich selbst konnte diesen Befund Krönig's in allen einschlägigen Fällen bestätigen, so dass ich ihn als ein pathognomonisches Symptom für die Vergrösserung des rechten Ventrikels anzusehen genöthigt bin. Sobald die Vergrösserung des rechten Ventrikels beginnt, erleidet jene schräge Linie in ihrer unteren Hälfte eine leichte Erhebung in der Richtung nach rechts und oben, so dass die Linie im Ganzen leicht wellig erscheint. Nachdem die Dilatation und Hypertrophie sich in stärkerem Grade ausgebildet hat, springt der untere Theil noch stärker nach rechts und oben hervor, so dass nun ein wirklicher Absatz, eine Treppe entsteht, welche offenbar der Ausdruck einer anatomischen Veränderung sein muss. Nach Eröffnung des Brustkorbes sieht man oft ohne Weiteres, dass jene Treppe nicht etwa ein Erzeugniss der Percussion ist, sondern dass der vordere Rand der rechten Lunge sich in der gleichen Weise verhält. Er verläuft dann nicht einfach schräg nach abwärts, wie gewöhnlich, sondern tritt mit einem Absatz nach rechts zurück, besitzt also selbst eine Art Incisur, eine Treppe. In denjenigen Fällen, welche ein derartiges Zurückweichen des Lungenrandes nicht aufweisen, ist wenigstens der Lungenrand in der gleichen Richtung stark verdünnt. Durch das geschilderte Verhalten der Lunge selbst wird klar, dass an jener Stelle ein Raum-verdrängender Theil des rechten Ventrikels gelegen sein muss, auf welchen die Erscheinung zurückzuführen ist.

Ein kurzer Hinweis auf die topographische Anatomie dürfte völlige Aufklärung geben. Im vorigen Abschnitt wurde erläutert, dass der untere Theil der rechten Lungen-Herzgrenze den rechten Ventrikel nahe der Basis schneidet, der rechte Vorhof liegt mehr nach hinten, erstreckt jedoch das rechte Herzohr nach vorn. Die Stelle der Herzbasis, wo das rechte Herzohr nach vorn hervortritt, ist dadurch ein wenig eingekerbt, eingebuchtet, während unterhalb dieser Stelle die rechte Ecke des rechten Ventrikels wieder etwas mehr sich erhebt. So ist die Herzbasis schon normal hier mit einem geringfügigen Absatz, einer Treppe versehen. Jedoch ist diese rechte untere Ecke des rechten Ventrikels unter normalen Verhältnissen so wenig prominent, dass ein Einfluss auf das Percussions-Resultat nicht bemerkbar wird. Dies wird durch pathologische Zustände des rechten Ventrikels geändert, welche jene normale, unbedeutende Treppe in eine grössere Prominenz umwandeln. Denn, wenn der rechte Ventrikel sich vergrössert, geschieht dies, wie ich an anderer Stelle auseinandergesetzt habe, nicht absolut gleichmässig: einzelne Abschnitte nehmen etwas mehr zu, als andere; jene Stelle, wo das Herzohr liegt, erhebt sich etwas weniger, um so mehr dagegen die oben beschriebene rechte untere Ecke, welche nun viel stärker und in grösserem Umfange hervortritt. Da an dieser Stelle zugleich eine bedeutende Zunahme des rechten Ventrikels auch im Dickendurchmesser (Sternovertebral-Durchmesser) erfolgt, wird es erklärlich, dass hier die rechte Lunge im unteren Theile der rechten Lungen-Herzgrenze nach rechts zurückzuweichen beginnt und jene Treppenform der rechten Herzgrenze entsteht, welche mit Recht als pathognomonisch für eine Vergrösserung des rechten Ventrikels angesehen werden darf. Dieses Verhalten der rechten Herzgrenze bei Vergrösserung des rechten Ventrikels ist durch leise Percussion[1]) leicht nachweisbar, und wird selbst bei hohen Graden von Emphysem nicht vermisst. Gerade die Uebereinstimmung der Erscheinung mit einfachen

[1]) Vgl. Gerhardt, Percussion und Auscultation, 5. Aufl. 1890, S. 306: „. . . . . durch das Vorhandensein einer kleinen Einkerbung am äusseren Rande der rechtsseitigen Herzdämpfung, die der Grenze zwischen Vorhof und Kammer entspricht, aber allerdings nur bei sehr genauer Percussion wahrgenommen werden kann."

anatomischen Grundlagen dürfte ihr, wie ich glaube, schnell Anerkennung verschaffen. Ich füge noch eine ergänzende Beobachtung hinzu. Der vorher erwähnten Incisur der Herz-Basis liegt unmittelbar das Herzohr auf. Sehr häufig nun verbindet sich mit der Vergrösserung des rechten Ventrikels auch eine solche des rechten Vorhofes, welcher letztere aber, immer von Lunge bedeckt, einen Einfluss auf die Gestaltung der absoluten Dämpfung in keinem Falle ausübt. Jedoch bisweilen erweitert sich bei Erweiterung des rechten Vorhofes, ohne dass ich im Stande wäre, einen Grund anzugeben, das rechte Herzohr ganz besonders stark, vergrössert sich in allen Durchmessern, namentlich auch nach vorn, und kann so die durch die rechte untere Ecke des rechten Ventrikels bewirkte Veränderung des Lungenrandes noch verstärken. Demnach ist, wenn ich zusammenfasse, der besprochene treppenartige Absatz wesentlich auf einen Theil, die rechte untere Ecke des vergrösserten rechten Ventrikels zu beziehen; bisweilen kommt ausserdem eine Erweiterung des rechten Herzohres (= Theil einer Erweiterung des rechten Vorhofes) hinzu. Jedenfalls aber wird der treppenartige Absatz, wie ich gesehen habe, durch das Herzohr allein nie bedingt; selbst, wenn der rechte Vorhof erweitert gefunden wird, ist keineswegs jedesmal auch das Herzohr in gleichem Grade erweitert. Sobald einmal der rechte Ventrikel vorgedrängt wird, ohne selbst vergrössert zu sein, dann dürfte die absolute Herzdämpfung wohl im Ganzen abnehmen können, aber jene charakteristische Form würde fehlen; der treppenförmige Absatz entsteht eben nur durch eine wirkliche Grössen-Zunahme des rechten Ventrikels. Fehlt dieser treppenförmige Absatz, so trage man Bedenken, trotz einer Vergrösserung der absoluten Dämpfung nach rechts, eine Vergrösserung des rechten Ventrikels anzunehmen.

Um die Vergrösserung des rechten Ventrikels in jeder Beziehung zu erörtern, bedarf es noch einiger Bemerkungen. Der rechte Ventrikel nimmt nicht allein nach rechts und im Dickendurchmesser (Sternovertebral-Durchmesser), sondern noch in anderer Richtung zu. Indem er sich nehmlich auch im Gebiete des unteren Randes und nach links hin vergrössert, wird der linke Ventrikel und mit ihm die Herzspitze gehoben und ein wenig nach links (aussen) verschoben, das Septum ventriculorum wird

der Mamillar-Linie genähert: dies ist zuerst von Schweigger erkannt und letzthin von Krönig[1]) wiederum besonders hervorgehoben worden. Ausserdem weicht, in Folge der Dicken-Zunahme und der Vergrösserung des Herzens nach links, der vordere Rand der linken Lunge zurück; die absolute Dämpfung vergrössert sich nach links, ohne dass der linke Ventrikel vergrössert ist; derselbe kann im Gegentheil sogar ganz klein sein.

Als Beispiel diene der folgende Fall: Section am 24. August 1899, reine Mitralstenose. Kleiner linker Ventrikel, rechter Ventrikel stark vergrössert. Vergrösserung der absoluten Herzdämpfung nach links, bis zur Mamillar-Linie.

In einem solchen Falle kann sehr leicht eine Hypertrophie des linken Ventrikels vorgetäuscht werden. Diese Vergrösserung der absoluten Dämpfung nach links in Folge der Hypertrophie des rechten Ventrikels ist nach meiner Erfahrung immer eine mässige. Sobald also durch jenen treppenförmigen Verlauf der rechten Herzgrenze eine Vergrösserung des rechten Ventrikels einwandsfrei nachgewiesen worden ist, dürfte eine mässige Vergrösserung der absoluten Dämpfung nach links bei gleichzeitiger Erhebung der Herzspitze auf den rechten, nicht auf den linken Ventrikel zu beziehen sein. Allerdings wenn die Vergrösserung nach links, wie im Folgenden ausgeführt werden wird, die Mamillar-Linie überschreitet, und wenn die Herzspitze entweder nicht gehoben ist oder sogar tiefer liegt, dann besteht nicht nur eine Vergrösserung des rechten Ventrikels, sondern auch zweifellos eine solche des linken Ventrikels.

Eine Zunahme der absoluten Dämpfung nach oben wird durch eine Vergrösserung des rechten Ventrikels in der Regel nicht hervorgebracht; die fixirte Lage des Ostium pulmonale und seiner Umgebung gestattet eine Vergrösserung des rechten Ventrikels nur in geringem Maasse.

Wie im Vorhergehenden auseinandergesetzt wurde, ist die Diagnose einer Vergrösserung des rechten Ventrikels mittels der absoluten Dämpfung sicher möglich; so oft ich an der Leiche

[1]) Krönig erklärt dies so, dass das an der Aorta und Pulmonalis aufgehängte Herz sich um diesen festen Punkt, wie um ein Hypomochlion drehe, wobei der schwerer werdende Theil tiefer trete, der leichtere gehoben werde.

nach dem Ergebniss der Percussion eine Vergrösserung des rechten Ventrikels angenommen hatte, wurde diese Annahme durch die sofort vorgenommene Section bestätigt. Umgekehrt wurde in keinem Falle eine Vergrösserung des rechten Ventrikels vorgefunden, ohne dass die Percussion eine solche nachgewiesen hätte.

Der linke Ventrikel, zu dessen Besprechung ich jetzt übergehe, liegt bekanntlich mehr nach hinten, zum grossen Theile hinter dem rechten Ventrikel; vorn ist von dem linken Ventrikel nur ein schmaler Streif sichtbar, welcher von der Lunge bedeckt wird, wie im vorhergehenden Theil ausgeführt worden ist. Der linke Ventrikel vergrössert sich nach verschiedener Richtung, in Dicke (Sternovertebral-Durchmesser), Breite (rechts, links), Länge (oben, unten). Dabei wird die Herzspitze breiter, mehr rund, und erfährt die sogenannte kugelige Abrundung; dementsprechend wird der Spitzenstoss breiter. Den einzelnen Formen der Vergrösserung des linken Ventrikels sind auffallende Unterschiede eigenthümlich, für welche eine Ursache nicht in jedem Falle gefunden werden kann. Wenn sich nehmlich der linke Ventrikel, wie häufig gerade bei Aortenfehlern, mehr in der Länge (oben, unten) und Breite (rechts, links) vergrössert, so wird ein grösserer Theil von ihm neben dem rechten Ventrikel vorn sichtbar; die absolute Dämpfung nimmt nach links und unten bedeutend zu, wird länglich, erreicht oder überschreitet die Mamillar-Linie, zugleich tritt die Herzspitze tiefer. Wenn dagegen der linke Ventrikel mehr in der Dicke (Sternovertebral-Durchmesser) zunimmt, dann tritt nicht soviel von ihm nach vorn; die Dicken-Zunahme des hinter dem rechten Ventrikel gelegenen linken Ventrikels hat nur die Folge, dass der rechte Ventrikel stärker vorgedrängt wird, dass die Lungenränder zurückweichen und die absolute Dämpfung sich vergrössert, jedoch nicht besonders stark nach links, sondern ziemlich gleichmässig nach links und nach rechts, ohne dass jene für eine Vergrösserung des rechten Ventrikels charakteristische Treppenform sich entwickelt. Wird also die absolute Dämpfung nach rechts und links vergrössert gefunden, ohne dass die dem rechten Ventrikel eigenthümliche Treppenform vorhanden ist, dann darf vermuthet

werden, dass, trotz scheinbarer rechtsseitiger Vergrösserung [1]), allein eine Zunahme des hinteren Ventrikels vorliegt, und dass der rechte Ventrikel nur vorgeschoben, aber selbst nicht vergrössert ist. Dieses Verhalten des Herzens wird auffallend häufig bei Schrumpfniere beobachtet, daher bisweilen über mangelnde Sicherheit des Nachweises der linksseitigen Herz-Hypertrophie bei chronischer Nephritis geklagt wird. Man unterscheide demnach bezüglich des rechten Ventrikels die eigene Vergrösserung und das durch dieselbe bedingte umfangreichere Anliegen der Brustwand von der durch den vergrösserten linken Ventrikel bewirkten Andrängung.

Wohl kann nach der gegebenen Begründung bei mässiger Vergrösserung des linken Ventrikels eine Zunahme der absoluten Dämpfung nach rechts und nach links hin erfolgen; eine bedeutendere Vergrösserung der absoluten Dämpfung nach links, d. h. über die Mamillar-Linie hinaus, spricht, unter Berücksichtigung der bereits erörterten Thatsachen stets für eine Vergrösserung des linken Ventrikels.

Ich möchte noch auf einen anderen Punkt hinweisen. Oft vergrössert sich der linke Ventrikel nach rechts in den rechten Ventrikel derart hinein, dass das Septum venticulorum sich in den rechten Ventrikel vorwölbt (Aneurysma septi ventriculorum). Dieser Zustand ist aussen nicht sichtbar, wird vielmehr erst am geöffneten Herzen bemerkt; um so weniger kann daher eine directe Einwirkung auf das Resultat der Percussion stattfinden. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass auch durch diese Veränderung der rechte Ventrikel ein wenig stärker nach rechts und vorn dislocirt wird, und auf diese Weise die absolute Dämpfung beeinflusst wird.

Wenn das Herz sich verkleinert, nimmt es in allen Durchmessern ab; es ist daher leicht erklärlich, dass unter diesen Umständen die absolute Herzdämpfung sich verkleinert, wenn selbst angenommen wird, dass dieselben Theile des Herzens, wie in der Norm, unbedeckt blieben. Jedoch ist, wie ich aus Erfahrung sagen möchte, die Verkleinerung der absoluten Dämpfung wohl deutlich erkennbar, jedoch im Ganzen eine mässige. Vornehmlich wird durch die Atrophie meist nicht eine so bedeutende

[1]) Vgl. Eschenhagen, Ueber das Zustandekommen [illegible]-schwellung bei Aorten-Insufficienz. Inaug.-Diss. Berlin 1899, S. 6.

University of California LIBRARY

Abnahme des Dickendurchmessers verursacht, dass eine beträchtliche Ueberlagerung durch die Lungen erfolgen müsste. Von dieser Thatsache kann man sich vielfach z. B. bei Krebsfällen, Phthisikern überzeugen.

Ich füge noch einige Worte über die Vorhöfe hinzu. Beide Vorhöfe, mit Ausnahme der Herzohren, liegen nach hinten, sind immer, wie ich gesehen habe, von Lunge überlagert, und werden daher nie in der absoluten Dämpfung irgendwie bemerkbar. Selbst bei der stärksten Vergrösserung des rechten Vorhofes blieb, nach meiner Beobachtung, derselbe an der Leiche stets von Lunge bedeckt, kann also auf die Configuration der absoluten Dämpfung nicht einwirken. Ausgenommen ist allein mitunter das bereits vorher besprochene rechte Herzohr. Ich hebe die Thatsache ausdrücklich hervor, weil öfter behauptet worden ist, eine besondere Form der Vergrösserung der absoluten Dämpfung nach rechts hin sei auf den rechten Vorhof zu beziehen. Dies trifft nach meiner Erfahrung thatsächlich nicht zu; was als rechter Vorhof gedeutet wurde, war, wie mir nicht zweifelhaft ist, jene treppenförmige Art der Vergrösserung des rechten Ventrikels[1]). Eine isolirte Erweiterung des rechten Vorhofes bei intacter Beschaffenheit der übrigen Theile des Herzens ist mir leider nicht begegnet. Natürlich kann die relative Dämpfung durch den rechten Vorhof beeinflusst werden. Die Vergrösserung des rechten Vorhofes geschieht unter der bedeckenden Lunge hauptsächlich nach rechts, oben und hinten. ohne dass eine Wirkung auf das übrige Herz, welches gerade in der Gegend der Basis besonders fixirt ist, ausgeübt wird; den Fall, dass das Herz durch eine Vergrösserung des rechten Vorhofes in grösserem Umfange an die Brustwand angedrängt würde, habe ich nicht gesehen. Anders verhält sich der linke Vorhof, welcher weder auf die absolute, noch auf die relative Dämpfung einwirkt, denn er liegt nach hinten vollständig sowohl

[1]) Krönig hat für die Vergrösserung des rechten Vorhofes bei gleichfalls vergrösserter rechter Kammer angegeben, dass die Treppenfigur der rechten Herz-Lungengrenze durch Hinaufrücken ihres horizontalen Schenkels mehr oder weniger verwischt und in ausgesprochenen Fällen in einen vom 4. linken zum 7. rechten Rippenknorpel ziehenden, mit der Convexität nach rechts gerichteten Bogen umgewandelt wird; ich konnte diese Annahme Krönigs nicht bestätigen.

zunächst von Theilen des Herzens und der grossen Gefässe, als auch ausserdem von der Lunge überlagert. Auch die stärkste Vergrösserung des linken Vorhofes, z. B. bei schweren Mitralfehlern, hat in den von mir untersuchten Fällen nie, weder direct noch indirect, (etwa durch stärkere Andrängung des Herzens), eine Veränderung der absoluten Dämpfung erzeugt. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass einmal ganz aussergewöhnliche Verhältnisse dem rechten oder linken Vorhof einen Einfluss auf die Form der absoluten Dämpfung verschaffen könnten.

Durch Hydropericardium[1]) erhält die absolute Dämpfung eine auffallende Form: der höchste Punkt der absoluten Dämpfung rückt weiter nach oben und mehr vom Sternum ab; rechte und linke Grenze der absoluten Dämpfung bilden einen mehr spitzen Winkel. Diese Erscheinung wird schon bei geringer Flüssigkeits-Ansammlung bemerkbar. Da die Flüssigkeit selbst bei der Eröffnung des Herzbeutels gewöhnlich mehr nach der Herzspitze zu liegt, kann jene Form der absoluten Dämpfung nur durch eine Verschiebung und stärkere Andrängung des Herzens an die Brustwand erzeugt sein.

Die Missbildungen des Herzens wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt.

Zum Schluss bemerke ich, dass ich Leichen jeden Alters der Untersuchung unterworfen habe. So oft es sich um Kinder handelte, erwiesen sich auch bei diesen die bereits besprochenen Ergebnisse als durchaus zutreffend[2]).

Indem ich in der vorliegenden Arbeit aus den angegebenen Gründen die relative Dämpfung vernachlässigte, habe ich andererseits für die absolute Dämpfung Normen aufzustellen versucht, deren Richtigkeit mir durch ihre Uebereinstimmung mit dem anatomischen Befund gewährleistet schien. Ich halte mich für berechtigt, zu sagen, dass im Allgemeinen die wirklich genaue Bestimmung der absoluten Dämpfung durchaus genügt, die der relativen Dämpfung entbehrt werden kann. Zuletzt erlaube ich mir noch allen denjenigen, welche meine Angaben nachprüfen

[1]) Vgl. O. Damsch: Zur Lage frei beweglicher Ergüsse im Herzbeutel. Zeitschrift f. klin. Medicin, 1899, Bd. 38, 4., 5., 6. Heft.

[2]) Vgl. Hauser, Ueber scheinbare idiopathische Herz-Vergrösserung bei Kindern, Berlin. Klin. Wochenschrift 1899. No. 27, S. 593.

wollen, einen, wie es scheinen mag, unnöthigen Rath zu geben. Wenn man an einer Stelle einen Schall-Unterschied gefunden hat, ziehe man daselbst nicht einen, selbst sehr kurzen Strich, sondern mache immer nur einen Punkt. Allein schon durch stetige Anwendung dieser oft vernachlässigten Regel werden bedeutend genauere Resultate erreicht (Krönig).

## XXIV.

## Gelbfieber in Central-Amerika.

Von

Dr. Prowe, Arzt in Hamburg.

(Hierzu eine Karte im Text.)

Einige Erfahrungen über die letzte Gelbfieber-Epidemie 1893 bis 1899 in Central-Amerika und besonders in Salvador scheinen mir der Veröffentlichung werth, weil die kleinen und abgeschlossenen Verhältnisse eine genaue Beobachtung ermöglichten.

Salvador, etwa so gross wie die Provinz Hannover, ist der Bodenfläche nach nur $\frac{1}{16}$ von Central-Amerika, aber es kommen dort 20 Einwohner auf den Quadratkilometer gegen 2 in Honduras und 8 in Guatemala. Beider Nachbarländer dünne Bevölkerung ist an den Grenzen nach Salvador noch besonders spärlich, so dass der Verkehr zu Lande sehr gering ist und Epidemien, ausser Pocken und Influenza, immer den Seeweg nehmen. Salvador, das bekanntlich nur an den Stillen Ocean grenzt, hat einen guten Hafen, La Union, und zwei offene Rheden, La Libertad und Acajutla. Sie sind erst durch über die Brandung hinausreichende Landungsbrücken seit den 70er Jahren in grösserem Maasse benutzbar geworden. Vordem gelangten die Epidemien, über die einigermaassen sichere Nachrichten zu bekommen sind, die Cholera 1837, 1857 und 1866 und das gelbe

Fieber 1868, nur über La Union ins Land. Dabei ist aber diese kleine schmutzige Stadt für beide Krankheiten ganz immun, während einige nahe Dörfer empfänglich sind, ebenso wie die eine Tagereise entfernte, früher bedeutende Handelsstadt San Miguel. Von hier aus verbreiteten sich die genannten Seuchen.

Die Cholera zog 1857 mit den aus Nicaragua vom Flibustierkrieg zurückkehrenden Truppen durch das Land und befiel die heutigen Provinzen La Union (ohne die Stadt), San Miguel, Usulutan, Gotera, San Vicente (wo von etwa 30000 Einwohnern 3325 starben), Zacatecoluea, Cojutepeque, Sensuntepeque, Santa Ana, Sonsonate (ohne die Stadt), Santa Tecla und San Salvador. Ganz frei blieben die Höhen und Abhänge der Küsten-Cordillere in den drei zuletzt genannten Provinzen, die Städte La Union und Sonsonate, das Dorf Verapaz bei San Vicente und die Departements Chalatenango und Ahuachapan.

Alle diese Cholera-immunen Landestheile werden auch vom Gelbfieber immer vollständig verschont, mit Ausnahme von Sonsonate und Atiquizaya, worüber später berichtet wird.

Dagegen sind mehrere Provinzen und Orte, wo die Cholera stark gehaust hat, für Gelbfieber unempfänglich: Cojutepeque, Sensuntepeque, Usulutan, Gotera, einige Orte im Departement San Vicente und in dem von Santa Ana: Metapan, Candelaria, Porvenir, aber Chalchuapa nur bis 1894.

Ueber die starke Gelbfieber-Epidemie 1868—69 sammelte ich die Daten aus den Kirchenbüchern, bei alten Aerzten und bei glaubwürdigen Laien. Ueber die nächste, schwache 1881—85 giebt es dank dem hervorragenden Arzte und Forscher Dr. Alvarez schon eine kleine Literatur. Daneben waren die Civilstandsregister brauchbar. Die Epidemie trat nicht mehr über La Union ein, sondern über die 40 km von der Hauptstadt entfernte Rhede La Libertad. Ein verseuchtes Segelschiff Teresa landete einige Kranke, und als es schon lange wieder fort war, brach die Epidemie aus. Die Thatsache war unbekannt, dass nach Einschleppung von Gelbfieber in einen empfänglichen Ort immer einige Zeit vergeht, bis die Keime infectiös werden, und so wurde die Ladung als Verbreiterin der Seuche angeklagt. Im Hafen, später in San Salvador, Santa Tecla und Santa Ana, ebenso 1885 in San Miguel wurden meist Fremde befallen,

wohl, weil seit der letzten starken Epidemie erst kurze Zeit vergangen war. Denn in Tonacatepeque, das 1868 verschont geblieben war, erkrankten 1882 viele Eingeborene, und in San Vicente, wo 1868 nur 50 Personen gestorben waren, wurden 1883 135 einheimische Bewohner hingerafft. In dem sonst immer immunen Guacotecti bei Sensuntepeque können 7 Todesfälle 1882—83 auf eingeschleppte Kranke bezogen werden.

## I. Die örtliche Disposition.

Einzelheiten berichte ich nur über die Gelbfieber-Epidemie 1893—99. Ihr Ursprung ist bis Panama zu verfolgen. Von dort gelangte die Schwester des spanischen Pfarrers im Juni 1893 krank nach Amapala, dem Hafen von Honduras am stillen Meer, 17 Tage nach ihrem Tode befiel das gelbe Fieber die aus dem Hochland stammende Commandantenfrau, die im Pfarrhause sich der Wirthschaft angenommen hatte. 2—3 Wochen nach derem Ableben in der Kaserne, als doch wieder von directer Ansteckung nicht die Rede sein konnte, brach die Epidemie unter den ortsfremden Soldaten aus. Im November 1893 sah ich viele der bereits viermal neu ersetzten Garnison sterben. Kranke verschleppten das Fieber in die Häuser der am Strande wohnenden fremden Kaufleute, wo fast alle Europäer ergriffen, aber nur die frisch zugezogenen getödtet wurden. Alle diese Häuser, auch die Kaserne, sind besser gebaut und gehalten, als die übrigen im Orte. Ihre Vorrichtungen zum Auffangen des Regenwassers, seiner Aufbewahrung in der Trockenzeit, seiner Abkochung und Filtration sind tadellos, während bei den Einheimischen primitive Zustände herrschen. Trotzdem litten nur die unter guten hygienischen Verhältnissen Lebenden. Die Beobachtung wiederholte sich später mehrfach, sie ist auch von Heinemann für Veracruz betont worden, und sollte die immer noch viel beachtete Angabe von August Hirsch beseitigen, dass Schmutz und Elend den Ausbruch des Gelbfiebers begünstigen.

Die in Amapala im December 1893 eingeschlafene Epidemie erwachte im Juli 1894 leicht und zum letzten Male. Ins Innere von Honduras soll sie an einige Plätze gelangt sein. Zuverlässige Nachrichten waren nicht zu erhalten. Es kann sich um eingeschleppte Fälle gehandelt haben, deren ich im November 1893

auf einer Reise nach der Hauptstadt mehrere sah. Zwischen Amapala und dem in wenigen Stunden zu erreichenden Hafen Salvadors, La Union, besteht ein reger Verkehr. In dem 2 km entfernten Fort Chiquirin bekamen im October 1893 16 Soldaten das Fieber und 5 starben. La Union aber, wo durchaus nicht immune Truppen lagen, bewährte seinen alten Ruf. Auch viele nach San Miguel Durchreisende blieben gesund. Nur ein Italiener kam krank dort an und starb alsbald. Er war aber in Amapala einen ganzen Tag in einem inficirten Hause gewesen. 8 Tage nach seinem Tode erkrankte seine Schwägerin, 14 Tage später im Nachbarhause ein elfjähriges Mädchen. Die Zeit, die der Keim brauchte, um infectiös zu werden, ist auffallend klein. Es blieb bei diesen beiden Fällen, bis im Mai 1894 in einem anstossenden Grundstück unter dort einquartirten ortsfremden Truppen eine kleine Epidemie ausbrach. Von diesen mag ein Deserteur krank nach dem 25 km entfernten Chinameca gekommen sein. Der ca. 900 m hoch gelegene Ort hatte 1868 sehr stark gelitten, war 1884 verschont worden und wurde nun vom Juli bis December 1894 buchstäblich decimirt. Er ist gepflastert, reinlich gehalten, hat Quellwasserleitung, gilt aber wegen endemischen Kropfes für ungesunder, als einige — ganz frei bleibende — Nachbarorte, z. B. das nur 4 km entfernte Jucuapa, wo trotz vieler eingeschleppter Kranker kein Fall autochthon entstand.

Auf diese kleine östliche Epidemie beschränkte sich diesmal die Rolle San Miguel's. Der Rest des Staats wurde sicher über La Libertad und vielleicht auch über Acajutla inficirt. Ich kam an diesen Plätzen im October und November 1893 (zur Zeit der Epidemie in Amapala) vorbei und hörte von Fiebern, die einige Neuangekommene in wenigen Tagen getödtet hatten, also nicht von Malaria herrühren konnten. Die Opfer waren arme Teufel und wurden deshalb ohne viel Aufregung eingescharrt. So ist es mir nicht gelungen, zu erfahren, wann der erste Kranke kam, und ob er aus Amapala oder Panama war. Im Hafen von Champerico (Guatemala) hörte ich von ähnlichen Fällen, und in dem nahen Retalhuleu, wo ich damals das Hospital versah, berichtete mir mein Vertreter Dr. Orozco, der gelbes Fieber kannte, von zwei verdächtigen Kranken aus Cham-

perico, die genesen wären. Im Januar 1894 sah ich einen deutschen Apotheker vom Seebade in diesem Hafen mit Fieber zurückkommen, an Urämie sterben und kurz vorher noch icterisch werden. Bald darauf starb eine aus Salvador stammende Frau, die auch in Champerico erkrankt war, unter ähnlichen Erscheinungen. Sie hatte, bevor ich sie sah, abortirt, der Apotheker war Alkoholiker, beide Mal wurde die Section nicht gestattet. Die Fälle waren nicht beweisend und zum Lärmtrommeln nicht geeignet. Später, als ich Retalhuleu schon wieder verlassen hatte, kamen einige typische eingeschleppte Fälle vor, aber eine heftige Epidemie brach erst im Juli 1895 aus und ergriff alsbald die ganze Westküste Guatemalas.

Von La Libertad kamen zwei Fuhrknechte im Mai 1894 kurz nach einander krank nach San Salvador und wurden in das mitten in der Stadt gelegene Hospital gesteckt. Ein Schüler des Dr. Alvarez, Dr. Palomo, stellte die richtige Diagnose, wurde aber verlacht. 6 Wochen danach erkrankten an gelbem Fieber mehrere Insassen des Hospitals. Bald stand die Krankenhaus-Epidemie in voller Blüthe. Im August 1894 wurde ein Lazarett in einem fertigen Pavillon des im Bau begriffenen neuen Hospitals eingerichtet. Dieser unglaublichen Wahl fielen nach einigen Monaten die meisten der europäischen Arbeiter zum Opfer, die im Auftrage einer belgischen Fabrik die eisernen Gebäude aufrichteten. Der Boden unter dem seit zwei Jahren nicht mehr benutzten Lazarett-Pavillon wurde 1897 aufgewühlt und gab zu neuen Erkrankungen Anlass.

Von September 1894 an war ich Augenzeuge der Epidemie in der Hauptstadt. Die Stadt hat Quellwasserleitung verschiedenen Ursprungs für den nördlichen und südlichen Theil. Das Centrum ist canalisirt, die Vorstädte nicht alle. Die undichten und vielfach zu oberflächlichen Rohre münden innerhalb der Stadt in einen sie an dieser Stelle verlassenden Fluss, der nach Regengüssen ganz stattlich ist, gewöhnlich aber sein breites Bett nicht ausfüllt, und zwischen Steinen und Sand in kleinen Rinnsalen hinsickert. Der Rest der Häuser hat Versitzgruben, die in dem vulcanischen Sande gut functioniren, oder man behilft sich mit grossen Höfen, wo Schweine, Hunde, Aasgeier und die Sonne eingreifen

müssen. Das Gelbfieber war eher stärker in den canalisirten Theilen, zog aber nicht den Rohren entlang, es machte keinen Unterschied zwischen den verschiedenes Wasser erhaltenden Stadttheilen, es befiel die Anwohner des Flusses da, wo er die Abwässer empfängt, weder stärker noch früher, als die übrigen, und bevorzugte die vor Schmutz starrenden Hütten durchaus nicht. Ganz genau war das Itinerar der Epidemie nicht festzustellen, da es keine Meldepflicht gab und nur Todesfälle bekannt wurden, viele keinen Arzt riefen und der Rest sich unter verschiedene Heilkünstler vertheilte. Immerhin erfuhr ich bei gemeinschaftlichen Operationen und Consultationen von den am meisten beschäftigten Collegen fast täglich Genaues über ihre Fälle und kam auf einer ausgedehnten Praxis selbst in sehr viele Häuser. Folgende Schlüsse ergeben sich aus diesen Beobachtungen:

Nur kranke Menschen verschleppten den Gelbfieberkeim. In jedem Hause, wohin ein Kranker gelangt war, verging ein Zeitraum von einer bis mehreren Wochen, bevor sich dort andere ansteckten. Diese Infectionen konnten dann kurz aufeinander folgen, ohne dass man berechtigt gewesen wäre, sie als direct von Mensch zu Mensch übertragen, aufzufassen. Solche Heerde bestanden durch alle Jahre der Epidemie, ohne dass in jeder Saison in sie neue Einschleppungen erfolgt wären. Die inficirten Häuser brauchten durchaus nicht benachbart zu sein, obgleich dies der Fall war mit dem Hospital, das dauernd ein Hauptheerd blieb, wo sich z. B. 1895 über ein Viertel der ins Lazarett Gebrachten angesteckt hatten, dem Waisenhaus, einer Fuhrhalterei, der Infanterie-Kaserne, einem meist von Studenten bewohnten Miethhaus, und einem grossen Hotel. Eine in solchem Hause verbrachte Nacht genügte zur Ansteckung. Kürzerer Aufenthalt brachte selten Gefahr. Englische Gutsbesitzer und Kaufleute stiegen häufig in dem inficirten Anwesen eines Landmannes ab. Nur die länger als 24 Stunden Verweilenden erkrankten. Einige Fälle kenne ich, wo allerdings ein Neuling mit unheimlicher Schnelligkeit gepackt wurde. Bei diesen war dann über allen Zweifel erhaben, was auch bei anderen glaubwürdig war, dass sie an dem verseuchten Orte absolut nichts genossen hatten. Cochran sagt sehr wahr, er kenne keinen thatsächlichen Beweis,

dass das gelbe Fieber mit Speise und Trank durch den Verdauungscanal in den Körper gelange.

Die Ausbreitung der Epidemie über neue Häuser geschah nur langsam. Die Artillerie-Kaserne wurde erst Ende 1894, die der Leibwache erst im August 1895 ergriffen. So standen dem Kundigen lange Zeit gelbfieberfreie Häuser zur Verfügung. Manchen disponirten Neu-Ankömmling habe ich durch Nachweis eines solchen Asyls vor Schaden bewahrt. Eine so behütete, aus Paris zugezogene Familie verlor nach einem Jahr die Angst und bezog trotz meiner Warnung ein inficirtes Haus. Fast augenblicklich erkrankten die Bonne und drei Kinder am gelben Fieber, später der Vater.

Es war möglich, Anwesen immun zu erhalten. Anfang 1898, als ich Chef des Sanitätsdienstes war, zog die Artillerie-Brigade mit Sack und Pack aus der alten, schwer verseuchten Kaserne in eine neu erbaute, deren Nachbarschaft durchaus nicht einwandsfrei war. Auf meinen Befehl wurden durch Dr. Letona alle Kranken mit Argusaugen beobachtet, die Fiebernden abgesondert, ihre Dejectionen gründlich desinficirt und ausserhalb der Kaserne vergraben, auch zwei typische Gelbfieber-Kranke, die sich anderswo inficirt hatten, sofort ausquartirt. Ich hatte angeordnet, dass aus immunen Provinzen nicht rekrutirt werde, konnte aber die Entlassung aller vielleicht empfänglichen Soldaten nicht durchsetzen. Diese waren so viel wie möglich in die neue Kaserne gesteckt worden. Trotzdem kamen hier keine weiteren Fälle zur Beobachtung, während in der anderen, seit 1894 verseuchten Kaserne 1898 noch 18 Mann erkrankten.

Von 1895 an leitete ich das Lazarett, das ich auf einem kleinen Gute ausserhalb der Stadt eingerichtet hatte. Auch hier vergingen mehrere Monate, bis von disponirten Personen ein Student, ein Wärter und einige, sich trotz aller Verbote einschleichende Nachbarn erkrankten.

Es wurden dort verpflegt:

1895: 317 Kranke (252 Männer, 65 Weiber)
1896: 230 „ (168 „ 44 „ )

mit einer in beiden Jahren gleichmässigen Mortalität von 46 pCt.

Im alten Lazarett waren unter Dr. Masforrol
1894: 246 Kranke (181 Männer, 68 Weiber)
verpflegt worden mit 60 pCt. Mortalität.

Im Ganzen sind in San Salvador in diesen 3 Jahren etwa 1700 Personen an Gelbfieber gestorben, was bei einer im Allgemeinen für leichte und schwere Fälle auf 10—15 pCt. zu schätzenden Mortalität ungefähr auf 11—17,000 Kranke schliessen lässt. Diese, selbst nach Abrechnung der Durchreisenden, für eine Stadt von 30000 Einwohnern sehr stattliche Zahl erklärt wohl im Verein mit den Erkrankungsziffern von 1881/2 und 1868/9 genügend, warum die Einwohner nach solchen Epidemien immun bleiben.

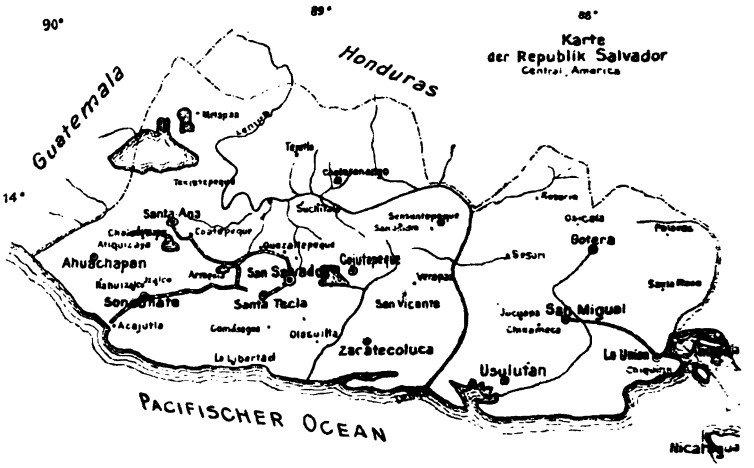
Diese Eigenschaft derselben ist eines der Merkmale von Endemien. Allein es ist nicht das einzige. Da die andern in San Salvador nicht zu finden sind, das gelbe Fieber nachweislich wiederholt auf einige Jahre dort eingeschleppt wurde und danach immer wieder vollständig verschwunden ist, so ist es unerlaubt, das Gelbfieber als in San Salrador endemisch geworden zu bezeichnen, weil 1897, 98 und 99 noch Fälle vorgekommen sind.

Der nun folgende Bericht über den Gang des Gelbfiebers durch die empfänglichen Theile des Ländchens Salvador gründet sich auf eigene Erfahrungen bei Reisen zu Erkrankten, Angaben von Collegen und von allen Gemeinden eingeforderte Auszüge aus den Civilstandsregistern.

Nach Santa Tecla gelangten auf der 12 km langen Localbahn leicht Kranke aus San Salvador, und Ende 1894 trat die Epidemie in der Nachbarstadt autochthon auf. In diesem, wie im folgenden Jahre war deutlich zu bemerken, dass in Santa Tecla das Fieber aufloderte, wenn die Jahreszeit in der Hauptstadt es zum Erlöschen brachte, was noch erklärt werden soll.

In Quezaltepeque währte die Epidemie von Januar bis Mai 1895, in Nejapa war sie im Juli desselben Jahres am heftigsten, und in die kleinen, noch näher bei San Salvador liegenden Ortschaften kam sie auffallend spät, so nach Aculhuaca 1897. Auch das hochgelegene Tonacatepeque zeigt erst 1898 wieder seine schon 1883 bewiesene Empfänglichkeit.

In Santa Ana, der zweiten Stadt des Landes, begannen Anfangs 1895 einzelne autochthone Fälle aufzutreten, nachdem ich den ersten dort im Januar festgestellt hatte. Im April überzeugte ich mich von einer Zunahme und bewirkte, dass ein Fest nicht abgehalten wurde, das viel Zuzug aus immunen Gegenden gebracht hätte. Im Juni erreichte die Epidemie ihren Höhepunkt. In diesem Jahre 1895 starben 161 Männer und 60 Frauen. 1896 nur noch 23 und 18 an Gelbfieber, und damit war es erloschen.




Dagegen kamen in dem 20 km entfernten Chalchuapa, das früher immer verschont geblieben war, schon Ende 1894 Fälle vor, und es starben 20 Männer und 22 Weiber. Die Epidemie war vom April bis Juli 1895 am stärksten. Es starben in diesem Jahre 236 Männer und 122 Weiber, 1896 nur noch 57 Männer und 56 Weiber. Diese Mortalität entspricht etwa 10 pCt. der Bevölkerung, während sie in dem schon früher wiederholt heimgesuchten Santa Ana kaum 1 pCt. beträgt. In den kleinen Dörfern Texistepeque und San Sebastian erlagen der Seuche 18, beziehungsweise 19 Menschen, ungefähr 5 pCt. der Einwohner. In Coatepeque, einem 8 km von Santa Ana entfernten Städtchen, sind an Todesfällen durch Gelbfieber gebucht 1895 Mai 2, Juni 8, Juli 5, August 8, September 4, Oktober 4, November 1, und 1896 Januar 2, März 1, November 2, Dezember 1. Der Alcalde

gibt aber ausdrücklich an, sie seien alle aus Santa Ana oder Armenia importirt gewesen. Metapan bleibt wieder ganz frei.

Wegen des früheren Auftretens der Epidemie in Chalchuapa ist es möglich, dass sie nicht aus der Hauptstadt via Santa Ana gekommen ist, sondern aus dem Hafen Acajutla. Auf solchen Ursprung weisen auch die Epidemien im Departement Sonsonate hin. Dessen Hauptort brüstete sich 1894 und 95 mit seiner stets bewährten Immunität, aber in seiner Nachbarschaft starben in Nahuizalco 1894 schon vom Juli ab 66 Personen am gelben Fieber, 1895 40 und 1896 53, und in Izalco 1894 4, 1895 43 und 1896 7. Aus diesem Ort habe ich auch die Erkrankungs-Ziffern annähernd für die Monate Juli und August dieser 3 Jahre erheben können: Sie betrugen 1894 19, 1895 14 und 1896 6.

Es ist also wahrscheinlich, dass die drei Orte ihre Epidemien 1894 über Acajutla bekommen haben, nachzuweisen war es nicht.

1895 wird die Vorstadt Sonsonates mit Namen Sonzacate befallen (23 Todte) und 1896 zu allgemeinem Erstaunen Sonsonate selbst. Es starben dort an Gelbfieber im Februar 4, März 4, April 9, Mai 12, Juni 13, Juli 23, August 30, September 18, Oktober 9, November 13 und Dezember 9. Freilich hat sich die Stadt seit den letzten Epidemien sehr vergrössert, und die älteren Theile sollen nicht befallen worden sein. Auch sind die 144 Todesfälle an gelbem Fieber nur ein Bruchtheil der übrigen 343 Defunctionen und nur 1 pCt. der Bevölkerung. Sonst werden die Bewohner bisher noch nie oder lange nicht mehr heimgesuchter Orte gewöhnlich vom gelben Fieber decimirt.

So war es auch in Atiquizaya, dessen seit Menschengedenken bekannte Unempfänglichkeit für Gelbfieber, sich 1894—96 trotz der starken Epidemie im nur 10 km entfernten Chalchuapa bewährte, aber 1897 plötzlich in die Brüche ging. Die Seuche trat dort kurze Zeit, aber sehr heftig auf, befiel vornehmlich die im Orte Geborenen und tödtete viele, auch der Aeltern unter ihnen.

In Armenia, einer wichtigen Eisenbahnstation mit starkem Verkehr, wies ich im April 1895 die ersten autochthonen Fälle in der Nähe des Bahnhofs nach. Die im November 94, Januar

und März 95 verzeichneten Todesfälle sind auf importirte Kranke zurückzuführen. Im Mai 95 gab es einen Todten, im Juni 5, Juli 7, August 8, September 3, Oktober 1 und Dezember 2, dann 1896 im Mai 16, Juni 6, Juli 11, August 3, September 4, Oktober 1, November 4, Dezember 3. Am meisten betheiligt waren die Eisenbahnbeamten und Leute aus Guatemala, die sich dort in grosser Zahl angesiedelt hatten.

Im Süden der Hauptstadt sind nur in Olocuilta im August 1886 4 am gelben Fieber gestorben, der Rest blieb frei, und im Osten (von San Miguel und Chinameca ist schon berichtet worden) erlagen im Departement San Vicente von 1895 ab der milde auftretenden Epidemie 75 Personen.

Gegenüber diesem im Ganzen doch kürzeren Verweilen und endgültigen Erlöschen der Gelbfieber-Epidemie in den Provinzen wurde in der 6 Jahre lang heimgesuchten Hauptstadt allerlei geplant, um die Seuche los zu werden. Einige der Hospital-Verwaltung Nahestehende wollten die ganze Stadt „desinficiren". Ich dämpfte ihren Eifer durch das Ersuchen, an dem schwer verseuchten Hospital mit ihren Künsten zu beginnen. Andere fanden heraus, dass ein solides, eisernes Wasserleitungsrohr nur 50 m entfernt von dem Pest-Friedhof vorbeiging. Sie sammelten Geld zur Verlegung, beruhigten sich aber mit der Collecte. Andere nahmen die Schmutztheorie auf und liessen wie besessen fegen.

Neben der bereits widerlegten Angabe von August Hirsch über den Einfluss des Schmutzes lebt auch die andere immer noch, das Gelbfieber ergreife nur grosse Städte. Sie ist ebenso, wie die erste durch viele frühere Erfahrungen und die meinigen abgethan. Kleine Epidemien auf einsamen Gehöften und Gütern waren nichts seltenes.

Auch von zwei Schiffs-Epidemien habe ich gehört. Das nordamerikanische Kriegsschiff Bennington verliess Anfang Juni 1894 La Libertad und hatte danach eine Reihe verdächtiger Erkrankungen an Bord. Da kein Mann starb, meinte der Arzt, gelbes Fieber ausschliessen zu dürfen, und die Gesundheits-Behörde in San Francisco bestätigte das. Von den unordentlich gehaltenen Dampfern der Pacific-Mail-Gesellschaft wurden öfters Fälle bekannt, wo Personen an Bord Gelbfieber bekamen, die

seit mehreren Tagen das Schiff nicht verlassen hatten. Für den Matrosen Benites auf dem Dampfer Acapulco wies ich die am 19. März 1898 vor Anlaufen eines verdächtigen Hafens auf hoher See erfolgte Infection schlagend nach. Ich gestattete zwar die Beerdigung seiner Leiche in dem schon verseuchten Hafen La Libertad, berichtete aber officiell den Vorfall an den General-Agenten in Panamá und das Gesundheitsamt in San Francisco. Das wurde vornehm ignorirt. Der Dampfer fuhr ohne Desinfection des Kielwassers, das ja die Eigenschaften eines empfänglichen Bodens hat, weiter an der Küste hin und her. Da Salvadors Häfen gleich ihm verseucht waren, so konnte ich gerechter Weise — zur Belehrung — die Maassregeln nicht in Anwendung bringen, die das Reglement für inficirte Schiffe vorsah. Erwähnenswerth aber ist dieser Leichtsinn nordamerikanischer Behörden.

Bisher galten die weiteren von A. Hirsch formulirten Sätze, das Gelbfieber sei an eine gewisse hohe Temperatur, geographische Breite und Meeresnähe gebunden, mit den in dem classischen Werke dieses Gelehrten berichteten Einschränkungen, die freilich nicht in alle Lehrbücher übergegangen sind. Trotzdem die Literatur sehr viel über Epidemien in gemässigten Zonen, in grosser Höhe und fern vom Meere berichtet, finde ich nur bei Heinemann eine Bemerkung über die absolute Immunität von La Tejeria und Medellin nahe bei Veracruz, dem berühmten endemischen Heerde. Es dürfte also neu sein, dass in Salvador im Hochlande nahe bei einander liegende Orte theils empfänglich für gelbes Fieber sind, theils nicht, und dass diese Verschiedenheit nun schon bei der dritten Epidemie in 30 Jahren hervortritt, also gesetzmässig ist, und von um so grösserem Interesse, als cholera-immune Orte auch gelbfieberfrei sind.

Von den gelbfieberfreien Plätzen liegen Ahuachapan, Cojutepeque, Sensuntepeque zwar 7—800 m hoch, aber Santa Tecla, Tonacatepeque, Chinameca, die stark befallen werden, ebenfalls. Alle diese Orte haben eine mittlere Jahrestemperatur von 21,25 bis 22,20 ° C., und dabei sind die einen immun, die anderen nicht. Immun sind auch die heissesten Orte des Ländchens La Union, Usulutan (128 m), Chalatenango (506 m) mit 27,35—28 °C. im Jahresdurchschnitt. Die zwei letztgenannten heissen Städte leiden viel an schwerer Malaria, andere gelbfieber-immune

Gegenden haben nur leichte Klimafieber. Chinameca und Armenia, wo der Vomito grimmig gehaust hat, sind so gut Kropfgegenden, wie Ilobasco und Chalatenango, die er immer verschont hat.

Auch der geringere Verkehr ist nicht heranzuziehen, wie die schon citirten Beispiele von Chinameca und Jucuapa, Amapala und La Union, Chalchuapa und Ahuachapan beweisen. Es bleibt also doch nur Pettenkofer's Theorie zur Erklärung übrig.

Natürlich muss man von der wahren Immunität, die im Orte Fremde wie Einheimische sicher schützt, ausserhalb aber sehr gefährdet, die scheinbare unterscheiden, wenn die Einheimischen im Orte immun geworden sind und es auch draussen bleiben, während die Fremden im Orte Gefahr laufen.

Man kann dies an den Zahlen des Lazaretts der Hauptstadt gut nachweisen. Das Haupt-Contingent an Kranken, die sich in San Salvador inficirt haben, stellen die immunen Departements:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Chalatenango | mit | 80 | Kranken |
| Cojutepeque | „ | 75 | „ |
| Santa Tecla (Küstenhöhe) | „ | 55 | „ |
| Zacatecoluca (Küstenhöhen) | „ | 52 | „ |
| Seusuntepeque | „ | 44 | „ |
| Usulutan | „ | 23 | „ |
| Gotera | „ | 18 | „ |
| Ahuachapan | „ | 6 | „ |

(die drei letzten zeigen relativ kleine Zahlen wegen der grossen Entfernung von der Hauptstadt).

Sodann folgen die grösstentheils immunen Nachbarn:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Guatemala | mit | 36 | Kranken |
| Honduras | „ | 42 | „ |
| und das übrige Ausland | „ | 54 | „ |

Daneben verschwinden die empfänglichen Departements:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Santa Ana | mit | 25 | Kranken |
| San Miguel | „ | 21 | „ |
| San Vicente | „ | 20 | „ |
| Sonsonate | „ | 22 | „ |

Unter ihnen sind immer noch mehrere aus den wenigen immunen Plätzen dieser Departements gekommen.

Dass das — auch theilwise in der Küsten-Cordillere immune — Departement San Salvador mit 139 Kranken voransteht, ist natürlich.

Auch die für 1895 und 1896 berechnete Mortalität ist bei aus immunen Gegenden Stammenden um 12 pCt. höher, als der Durchschnitt. Das war schon Laien früher aufgefallen, aber in landesüblicher Weise sehr stark übertrieben worden.

Vorsichtsmaassregeln dürfen also nur als gelungen gelten, wenn ein Ort nicht immun ist, und da auch erst, wenn Wochen und Monate verflossen sind. Berichte, wie der von Folks über ein durch Mosquito-Netze und Desinficientien gerettetes Gasthaus, und der von Sanarelli über die Unterdrückung der Seuche in einem Hospital erfüllen diese Bedingung nicht.

## II. Die zeitliche Disposition.

Schon in dem Vorstehenden zeigt es sich, dass fast überall die Epidemie von Mai bis October zunimmt und dann absinkt. In das Lazarett der Hauptstadt traten Kranke ein

| im Monat des Jahres: | 1894 | 1895 | 1896 |
|---|---|---|---|
| Januar | — | — | 3 |
| Februar | — | — | — |
| März | — | — | 1 |
| April | — | — | 2 |
| Mai | — | — | 3 |
| Juni | — | — | 4 |
| Juli | — | 85 | 8 |
| August | — | 58 | 30 |
| September | 93 | 70 | 56 |
| October | 87 | 59 | 53 |
| November | 56 | 23 | 42 |
| December | 11 | 24 | 28 |

Die Regenzeit beginnt in Salvador Anfang Mai, steht auf der Höhe im Juli, August und September und nimmt Ende October ab, um Anfang October ganz aufzuhören. Das zeitliche Zusammenfallen von Gelbfieber und Regen-Maximum ist ja von anderswo in den Tropen bekannt. Ganz genau trifft es in Salvador nicht zu. Schon in der Hauptstadt verschieben sich 1896 die höchsten Zahlen der Gelbfieber-Epidemie nach dem Ende der Regenzeit hin. In Santa Tecla ist das die Regel. In Santa Ana, Chalchuapa und Nahuizalco beginnt die Epidemie 1895 im Anfang der Regenzeit, und in Quezaltepeque erreicht sie in diesem Zeitpunkt ihre grösste Heftigkeit.

Im Allgemeinen aber steht das Gelbfieber in einem Gegensatz zu den überall in Salvador endemischen Malaria-Fiebern. Die treten am stärksten beim ersten, noch schwachen Beginn der Regenzeit und dann wieder gleich nach derem Ende auf. Sie folgen aber auch ihren Schwankungen. Bleibt der abendliche Gewitterregen einige Tage aus, so häufen sich die Fieber-Erkrankungen, die überhaupt das ganze Jahr hindurch von Zeit zu Zeit beobachtet werden; so auch in der trockenen Periode, wenn der Boden umgewühlt wird. Die schlimmsten Jahre sind die mit zögerndem Beginn oder Aufhören der Regenzeit.

Scheint also die Malaria-Noxe immer infectiös im Boden vorhanden zu sein, aber zum Heraufsteigen mechanischer Hülfe zu bedürfen durch Umwerfen der Erde oder durch Luftströmungen bei ihrem Austrocknen, so bedarf der Gelbfieberkeim dieser begünstigenden Umstände meist nicht, wohl aber zum Gedeihen und Infectiöswerden entschieden der Feuchtigkeit. Aber die erwähnte Verschiebung zwischen der warmen Luft über dem Boden und der durch Verdunsten abgekühlten in ihm, befördert augenscheinlich auch manchmal den Gelbfieberkeim aus dem Boden in den Menschen. Zu Zeiten, da der Regen einige Abende fehlte, oder im October und November heftige Nordwinde die Erde rasch austrockneten, häuften sich die Erkrankungen.

Ob Aehnliches in den stets zur Regenzeit auftretenden Cholera-Epidemien zu beobachten war, kann ich nicht sagen.

Für diese Anschauung ist das Verhalten von Santa Tecla interessant. Diese Stadt hat trotz ihrer hohen Lage (789 m) schlimmere und hartnäckigere Malariafieber, als das 130 m tiefer liegende San Salvador, und sie treten in grösster Häufigkeit erst ein bis zwei Monate nach dem Beginn der Trockenzeit auf. Zahlen kann ich nicht geben, da diese Fälle selten tödtlich sind und die Erkrankungen selbst im Hospital nicht registrirt werden. Aber für die in vielen Jahren von mehreren Collegen und mir beobachtete Thatsache stehe ich ein.

Dass in Santa Tecla die Gelbfieber-Bewegung immer 1 bis 2 Monate hinter der in der Hauptstadt zurückblieb, ist schon erwähnt worden. Santa Tecla ist zudem der einzige Punkt in Salvador, wo ich zweifellosen Abdominaltyphus und sporadische, aber typische Rachen-Diphtherie beobachtet habe.

Diese pathologische Sonderstellung beruht auf folgender Ursache: Die Stadt liegt am westlichen Abhang des Vulcans von San Salvador in einer Art von Mulde. Unter der dünnen Humus-Oberfläche und einer Schicht von Sand und Geröll, deren Mächtigkeit zwischen 2—6 m wechselt, liegt eine 0,5—1 m dicke Nagelflue-Masse, dort Talpetate (indianisches Wort = Felsmatte) genannt. Die ist für Wasser undurchlässig; der Grundwasserstand schwankt somit in der nassen Jahreszeit je nach den Regengüssen und sinkt im Anfang der Trockenzeit. Da alle Häuser auf Versitzgruben angewiesen sind, und einige kluge Leute die Talpetate-Schicht durchbrochen hatten, konnte ich diese Verhältnisse bequem studiren. Auf meinen Rath sind mehr und mehr diese Durchbohrungen gemacht worden, und wenn die Stadt-Verwaltung darin systematisch vorgehen wollte, könnte Santa Tecla eine ganz gesunde Stadt werden. Für Trinkwasser-Theoretiker füge ich hinzu, dass die Quellwasserleitung an den schlechten Gesundheits-Verhältnissen in den 15 Jahren ihres Bestehens nichts geändert hat. Inwiefern das Grundwasser an dem langsameren Austrocknen des Bodens und an seiner Durchseuchung mit solchen Krankheitskeimen, die in dem besser drainirten Boden der übrigen Städte nicht vorkommen, betheiligt ist, brauche ich wohl nicht zu erläutern.

Kamen auch in allen befallenen Orten das ganze Jahr hindurch ein und der andere Gelbfieberfall vor, so waren doch auch sehr disponirte Personen in diesen Plätzen ziemlich sicher vor dem Vomito, bis die zeitliche Disposition durch die Jahreszeit gegeben war, die Epidemie ausbrach und fast alle, die nicht immun waren, befiel.

Daher ist es praktisch wichtig, die verschiedene zeitliche Disposition der empfänglichen Orte zu kennen.

### III. Die individuelle Disposition.

Die Landesfremden sind am empfänglichsten. Einen Unterschied zwischen Blonden und Brünetten, Nord- und Südeuropäern, habe ich bei meinem kleinen Material nicht gesehen. 1895 kamen im Lazarett von 2 Franzosen, 1 Syrier, 1 Chilenen, 1 Japaner, 1 Engländer und 1 Schweizer nur die beiden letzteren blauäugigen durch. 1896 starben von 3 Nord-Amerikanern 1,

2 Deutschen 1, 3 Franzosen 2, 1 Russe und 1 Syrier wurden geheilt. In einer grossen Colonie dieser Leute aus der Gegend von Smyrna erkrankten eben so viele und mit gleicher Mortalität, wie andere Fremde. Die Juden bewiesen nicht, dass sie sonst gegen klimatische Leiden sehr widerstandsfähig sind. Auch mehrere nordamerikanische Neger habe ich behandelt. Die ganz frisch ins Land gekommenen Fremden erkrankten sehr schwer. Bei längerer Zeit im Lande Ansässigen verlief, wie längst bekannt, die Krankheit gewöhnlich milde.

Nach mehreren Autoren, ist ein Bewohner von Veracruz, der dort Gelbfieber gehabt hat, empfänglich für dasselbe in der Habana, oder in Panamá und umgekehrt. Ich habe auch in San Salvador Leute an gelbem Fieber behandelt, die meine Diagnose zuerst belächelten, da sie das schon anderswo durchgemacht hätten. Dabei waren diese zweiten Erkrankungen durchaus nicht immer leicht. Für verschiedene Orte im gleichen Lande gilt das wohl nicht. Zwar sah ich eine Frau in Nejapa bei San Salvador am gelben Fieber sterben, trotzdem sie es 1868 stark in Santa Ana gehabt hatte. Aber die Immunität einmal Befallener ist keineswegs etwas absolut Sicheres und Ausnahmsloses. Eine Engländerin, die ich im Mai 1898 an Gelbfieber behandelt hatte, erkrankte im November sehr schwer von Neuem.

An zweiter Stelle der Disposition nach stehen die zwar aus dem Lande, aber aus immunen Gegenden Stammenden. Die Rasse kommt dabei nicht in Frage. Reine Indianer erkranken so häufig und schwer, wie Mischlinge, auch die mit etwas Negerblut. In Mexico sollen die einheimischen Hochländer empfänglicher, als die Fremden sein, weil sie schwächlicher sind. In Salvador ist das nicht so. Auch waren die Stärksten am meisten exponirt.

Die Fälle von Erkrankungen solcher, die seit der letzten oder vorletzten Epidemie ihren Wohnort nicht verlassen hatten, waren wenig zahlreich. Dagegen war der Verlust der Immunität sehr auffällig bei denen, die seither eine Reise nach Nord-Amerika oder Europa gemacht hatten.

Weiter erkrankten die nach der letzten Epidemie Geborenen zum grössten Theil, aber oft, namentlich wenn es kleine Kinder waren, so leicht, dass Niemand an Gelbfieber dachte. Dazwischen

kam aber unter mehreren gleichzeitig Befallenen ein typischer, schwerer Fall mit tödtlichem Ausgang vor, der die Zweifel beseitigte. Diese leichten Infectionen habe ich oben bei der Schätzung der Gesammtzahl der Erkrankungen mitgerechnet. Durch sie wird die Behauptung beleuchtet, der blosse Aufenthalt oder das Geborensein an einem Epidemie-Ort mache immun. Die mexicanischen Mütter, die zum Gebären nach Veracruz reisen, täuschen sich also wohl über den Schutz, den ihre Kinder dadurch gegen den Vomito negro erlangen sollen.

Oft war bei den Disponirten noch eine Gelegenheitsursache nachzuweisen. Handelsreisende konnten wochenlang in einem inficirten Hotel leben und ihren Geschäften nachgehen; als sie deren Abschluss mit einem Excess feierten, ward der Katzenjammer zum Gelbfieber. Mein Assistent, aus dem immunen Sensuntepeque, war im Lazarett und vorher im Hospital monatelang thätig gewesen, bewohnte noch dazu ein inficirtes Haus, und erkrankte erst im Anschluss an einen Ritt ven 40 km in starkem Sonnenbrand. Dessen schädlichen Einfluss bemerkte ich noch öfter. Ich selber war 1893, 94 und 95 in vielen Orten zur schlimmsten Epidemie-Zeit gewesen, hatte Tag und Nacht unter Kranken an verseuchten Stätten gearbeitet und bekam Gelbfieber erst Ende 1895 im Anschluss an eine sehr beträchtliche Uebermüdung. Schreck und Kummer spielten, wie in allen Epidemien, eine grosse Rolle. Schwer Verwundete wurden im Hospital von Gelbfieber rascher und öfter befallen, als andere Kranke. Operationen und Narkosen waren von so unmittelbar disponirender Wirkung, dass wir Aerzte sie schliesslich in den Epidemie-Monaten nur noch aus vitaler Indication vornahmen, und alle Patienten, die warten konnten, abwiesen. Guerra hat ausführliche Daten hierüber veröffentlicht. Seine weitere Beobachtung, dass Tuberculöse und Malaria-Kranke im Hospital auffallend immun waren, gilt aber für die schnöde Aussenwelt nicht. Ich habe drei Phthisiker, die an gelbem Fieber gestorben waren, secirt, und einigemal typische Malaria-Fieber in Gelbfieber übergehen sehen und umgekehrt. Auch die gehörig mit Quecksilber behandelten Syphilitiker sind nicht immun, wie einige Schwärmer für Mikroben-Todtschlag behaupten.

Bemerkenswerth war es immerhin, dass zur Hauptzeit der

Seuche andere klimatische Erkrankungen ganz in den Hintergrund traten. Der Genius epidemicus des Sydenham fiel einem ein.

1868 sollen, als in Chinameca das gelbe Fieber hauste, auch in den benachbarten Wäldern viele todte Affen in Lachen von Blut oder schwarzen Massen gefunden worden seien, wie glaubhafte Leute berichten. Seither sind die Affen etwas seltener geworden. Unter denen meiner Bekanntschaft, die gezähmt in vielen Häusern gehalten wurden, habe ich keine verdächtige Krankheit gesehen. Dagegen kam unter die Katzen Ende 1897 ein gewaltiges Sterben. Ich secirte einige Exemplare, die Blut an der Schnauze hatten. Der anatomische, auch mikroskopische Befund war aber Pneumonie mit viel geringerer Hepatitis und Nephritis, als sie bei Gelbfieber vorkommen, und gänzlich gesundem Magen und Darm. Es handelte sich also wohl um Influenza. Diese hat seit 1889 Salvador nicht mehr verlassen, befiel 1897 auch wieder Menschen und gab manche differentialdiagnostische Nuss zu knacken. Auch Pferde, Maulthiere und Hunde sah ich ihr auch erliegen.

## IV. Klinisches.

Wer eine schwe Vergiftung durch Phosphor, Arsenik, Kali chloricum und dergleichen oder durch Toxine gesehen hat, der kennt gelbes Fieber. Die Beschreibungen der Weil'schen Krankheit, die wohl auch nur eine schwere Intoxication ist, stimmen, mit Ausnahme des manchmal erwähnten Milztumors, ebenso genau auf das tropische Krankheitsbild, als die Schilderung, die Diamantopulos und Kartulis aus Syrien und Aegypten von Typhus icterodes gegeben haben.

Prodrome sind selten und sehr vager Natur. Meist beginnt der Schüttelfrost inmitten vollkommener Gesundheit. Er ist heftiger, als der bei Malaria-Fieber. Ich selbst flog eine Stunde lang einige Centimeter aus dem Bett in die Höhe. Die Temperatur ist am ersten und zweiten Tage 40 °, Abends höher, als Morgens. Ein schleichender Beginn ohne Frost und mit geringer Temperatur-Steigerung ist selten. Die berühmte Remission am zweiten oder dritten Tage beendet in leichten Fällen das Fieber, kann aber auch fehlen. Sie tritt oft ohne Schweiss ein. Der Gang und die Höhe des Fiebers gestatteten mir nie prognostische Schlüsse.

Mit dem Frost setzen so wüthende Kopf-, Rücken- und Glieder-Schmerzen ein, wie man sie auch bei Malaria-Infection nicht sieht. Sie weichen keinem der bei letzterer bewährten Mittelchen, wie Phenacetin u. dergl. Dazu kommen in den ersten Stunden Stasen in den kleinen Gefässen der sichtbaren Körpertheile, die namentlich an der Conjunctiva sclerae sehr auffallen. Alles das tritt bei dem Fiebernachlass mit zurück und weicht einem gewissen Wohlbefinden. In Panamá sollen nach Nelson viele in diesem ersten Stadium schon sterben, auch anderswoher wird das berichtet. Mir ist ein so jäher Tod nicht vorgekommen. Sehr wenige sah ich am vierten und fünften Tage sterben, die meisten am sechsten bis neunten, und einige noch später bis zum 15. Tage. Der frühe Tod erfolgte an Uraemie, der späte an Blutungen. Dazwischen kommen auch Combinationen vor.

Das zweite Stadium, vom dritten Tage, ab, ist, wie bekannt, durch Albuminurie gekennzeichnet. Häufig tritt, trotz sicher schon bestehender Nephritis, erst Eiweiss im Harn auf, wenn er am 6.—10. Tage nach Abfall des Fiebers und anderer Krankheits-Erscheinungen wieder reichlicher gelassen wird. Vorher sind in dem spärlichen Urin manchmal nur leichte Spuren von Albumosen, und oft selbst diese nicht nachzuweisen. Die Section bei den wenigen noch vor dem Auftreten der Albuminurie Verstorbenen erwies noch ausgezeichneter das inselförmige Auftreten der Nephritis, als das sonst die Regel ist. Ein reichlicher Eiweissgehalt des Harns ist also in San Salvador keineswegs ein so ominöses Zeichen gewesen, wie nach Havelburg in Rio de Janeiro.

Anurie wird bei benommenen Patienten häufig durch Lähmung oder Anästhesie der Blase vorgetäuscht, die oft strotzend gefüllt ist. Natürlich habe ich auch Urämie ohne vollkommenes Versiegen der Harnsecretion gesehen. Die ersten Convulsionen, auch schon ein Subsaltus tendinum, sind ein absolut fatales Zeichen. Nur muss man sich vor Verwechslung mit hysterischen Anfällen hüten, die der Schreck über den Transport ins Lazarett bei ängstlichen Personen zuweilen hervorrief. Dagegen sah ich trotz Anurie von mehreren Stunden manchmal doch noch eine genügende Harnsecretion eintreten. Anurie von längerer Dauer führt stets zum Tode, obwohl solche Patienten sich oft bis kurz

vorher einer wunderbaren Euphorie bei vollkommener Besinnung erfreuen. Auf solche Fälle stützt sich der Volks-Aberglaube gegen die Aerzte, deren Pülverchen und Tränkchen von den überraschten Laien für den jähen Umschwung angeschuldigt werden.

Das andere Haupt-Symptom der zweiten Periode, der seit Virchow und Frerichs viel genannte Icterus ist oft erst vom 5.—6. Tage an zu erkennen. Bei der braunen Rasse ist meist nur die Färbung der Sklera zu verwerthen. Bei Licht, Nachts und in den dunkeln Hütten hilft die Puls-Verlangsamung aus, oder die Besichtigung des Urins im Freien. Den theoretisch wichtigen Gehalt des Harns an Gallensäuren ergab mir wiederholt die Pettenkofer'sche Probe in der Modification von Neukomm und Bischoff. Sie treten spät auf, weil sie, nach Stadelmann, bis zu einer gewissen Grenze im Blut zersetzt werden. So ist auch ihre Herz-Wirkung in vielen Fällen, deren Curven ich besitze, erst am 9. Tage erkennbar. Gegen Leyden's veraltete Hypothese ist es wohl allgemein anerkannt, dass nicht nur beim Resorptions-Icterus Gallensäuren im Urin auftreten. Aber es ist auch erwiesen, dass sich Bilirubin ausserhalb der Leber nie in genügender Menge bildet, um Icterus zu erzeugen. Der massenhafte Zerfall von Erythrocyten bei Gelbfieber führt zu vermehrter Gallenbildung, solange die Leberzellen noch functioniren. Schwere Kreislaufs-Störungen in der Leber bewirken Stauungen in den Gallengängen und Absorption von Galle.

Die erkrankte Leber macht keine weiteren klinischen Symptome, ausser sehr starken Schmerzen bei grösseren Blutungen im Lebergewebe und Empfindlichkeit bei Perihepatitis.

Das dritte classische Zeichen, das Erbrechen blutiger bis schwarzer Massen hat der Krankheit ja im Spanischen und Portugiesischen den Namen gegeben. Der Zusammenhang dieser schwarzen Farbe mit Hämoglobin und seinen Abkömmlingen ist zweifellos. Ich konnte Heinemann's Befund typischer Häminkrystalle im Erbrochenen bestätigen. Der negative Ausfall der Untersuchungen in Mexico erklärt sich daraus, dass man die dunkeln Massen mit Wasser verdünnt spektroskopirte, statt die geeigneten Lösungsmittel anzuwenden. Die Magenblutungen sind fast immer capillär und nicht frühzeitiger, als die Blutungen in allen anderen Organen. Wenn sich auch von vornherein die

Gastritis und Enteritis neben Erbrechen und Gurren durch Druckempfindlichkeit äussern, so steigert sich diese bei der hämorrhagischen Form zu den quälendsten Schmerzen.

Bei unbehandelten Kranken weicht Verstopfung erst spät blutigen Diarrhöen. Diese und der vomitus per saltum lassen oft den Bewusstlosen buchstäblich in Blut schwimmen. Der Drang, die Schwäche der schwer Vergifteten durch „Ernährung“ zu beseitigen, oder die Nephritis durch „diuretische Milch“ auf den Damm zu bringen, führt bei den fettig degenerirten Muskelfasern oft zu beängstigenden Auftreibungen des Magens durch die Gährungsgase. Die Lähmung einzelner Darm-Abschnitte bewirkt Invaginationen der oberhalb gelegenen, noch beweglichen Stellen die meist in der Agonie entstehen, aber auch früher zuweilen auftreten. Zweimal habe ich einen operativen Eingriff unternommen, ohne die aus anderen Ursachen dem Tode Verfallenen retten zu können.

Das schwarze Erbrechen ist ebensowenig ungünstig für die Prognose, wie alle anderen Blutungen, solange sie nicht durch ihre Mengen Gefahr bringen. Oft beseitigt eine Blutung die seit einigen Stunden bestehende Anurie. Stets bringt sie dem Kranken eine gewisse Erleichterung. Diese Beobachtungen brachten mich dazu, einige Male den von den alten spanischen Aerzten immer gerühmten Aderlass wieder aufzunehmen. Ich habe seine augenblicklich von vielerlei Vergiftungs-Erscheinungen befreiende Wirkung schätzen gelernt. Ich halte es bei allen urämischen Zuständen für richtiger, den Blutdruck herabzusetzen, als ihn künstlich zu steigern.

Manche Blutungen stehen auf Druck, da wo er anwendbar ist und lange genug dauert. Ich glaube sogar, dass dreiste Opiumdosen, wenn der Darm sich noch contrahiren kann, intestinale Blutungen in Schranken halten können. Gemeiniglich lassen aber alle mechanischen und chemischen Mittel im Stich gegen das ganz wie bei einem Hämophilen unaufhaltsam durchsickernde Blut. Auf den sichtbaren Schleimhäuten kann man alle Nuancen der Blutfarbe bis zum Schwarz häufig an den aus kleinen Gefässen austretenden Tropfen beobachten. Die dunkeln Farbentöne gleichen nicht denen des Kohlensäure-Hämoglobins, wie

Havelburg behauptet, sondern denen des Methämoglobins. Ein Spektroskop besass ich leider nicht.

Mikroskopische Blut-Untersuchungen haben geübten Forschern sehr verschiedene Resultate ergeben. Die älteren, einfachen Methoden haben oft kuglige Aufquellung der rothen Blutkörperchen und Fehlen der Geldrollen-Bildung festgestellt (Heinemann). Von neuern Beobachtern will Havelburg das Blut „in allen Stadien des Gelbfiebers" ganz normal gefunden haben, und er giebt nur verminderte Gerinnbarkeit zu. Pothier fand ebenso, wie Archinard, in den Erythrocyten Vacuolen und auch Hämatozoen, die, ohne klinische Beweise, auf complicirende Malaria-Infection zurückgeführt wurden. Meine eigenen Untersuchungen waren nicht zahlreich. Ich wollte nur an demselben Individuum vom ersten bis zum letzten Krankheitstage Blut mikroskopiren. Solche vom Beginn an beobachtete Fälle waren aber sehr selten, als ich mich in die Technik eingearbeitet hatte. Nur eine Thatsache behaupte ich mit Bestimmtheit. Im ersten Stadium der Krankheit wird öfters in vielen Präparaten nichts Abnormes gefunden, zuweilen aber kommen, — in künstlichem und natürlichem Serum —, aufgequollene und verzerrte rothe Scheiben, oft blass und mit hellen Stellen, zu Gesicht. Auffallend viel kommt Geldrollen-Bildung vor, der auch makroskopisch eine schnell eintretende Gerinnung entspricht. Im zweiten Stadium sind neben ganz normalen Erythrocyten Stechapfel-Formen oft zu sehen, und die Geldrollen fehlen immer vollständig. Solches Blut gerinnt ausserhalb des Körpers und in der Leiche sehr spät.

Aus diesem Verhalten ergeben sich vielleicht die Widersprüche der Forscher.

Kossel's, sodann Kaufmann's und Silbermann's Arbeiten erklären diese Beobachtungen. In den ersten Krankheitstagen entsteht bei dem Tode der von Toxin geschädigten Erythrocyten Leukonuclëin. Das fördert die Gerinnung des Blutes innerhalb der Capillaren und kleinen Gefässe, die sich durch Coagula und Blutkörperchen-Trümmer verstopfen. Die für Sauerstoff- und Nahrungsmangel empfindlichen Zellen in den Gebieten der thrombosirten Gefässchen erkranken desshalb an zerstreuten Stellen der Organe und werden durch Nekrose functionsunfähig, — was man parenchymatöse Entzündung der

Nieren, Leber-, Magen- und Darmdrüsen u. s. w. nennt. In der Folge aber gewinnt das gerinnunghemmende Histon die Oberhand; das in den noch freien Gefässpartien unter höherem Druck kreisende Blut zerreisst viele Capillaren und sickert ungerinnbar aus ihnen allerorts hervor. Es scheint mir fast unmöglich, diese Verhältnisse „exact" mit dem Mikroskop nachzuweisen. Zu den rein technischen Schwierigkeiten kommt hinzu, dass die kranken Erythrocyten nur kurze Zeit im Blute kreisen und rasch allenthalben stecken bleiben.

Viele Kranke sind im ersten Stadium leicht benommen. Ueber das Bewusstsein Urämischer senkt sich vor dem Tode ein dichter Schleier. Manche der spät Sterbenden sehen unter grässlichen Schmerzen den Tod in geistiger Klarheit kommen, andere toben in den wildesten Delirien, und ihre ausgesprochene Hyperästhesie erschwert den Kampf mit ihnen. Die oft nothwendige Katheter-Einführung wird dann zu einer von durchdringendem Geheul besonders wüst gestalteten Scene. Einmal wurde ein später genesener Kranker erst am 7. Tage bewusstlos und blieb es, trotz Entfieberung, die ganze zweite Woche. Solche Vergiftungszustände sind wohl den von der dritten Woche ab so häufigen acuten Manien analog, die ich 11 mal gesehen habe, und die stets mit vollkommener Heilung, — manchmal erst nach einigen Rückfällen —, abschlossen.

Der Phrenicus wird in seinem Verbreitungsgebiet aus sehr verschiedenen Gründen zu Singultus gereizt. An und für sich ist das kein fatales Zeichen, aber oft handelt es sich doch um schwere und unheilbare Störungen.

Hämorrhagische Infarcte der Lungen und die häufige Pleuritis und Pericarditis können zuweilen deutliche klinische Symptome machen.

Soweit mein Material sich aus den Unglücklichen zusammensetzte, die im Hospital Heilung für andere Leiden gesucht und sich dort inficirt hatten, war es natürlich reich an complicirenden Krankheiten. Malaria-Fieber und Tuberculose sind schon erwähnt worden. Ich möchte noch auf Alcoholismus und Anchylostomiasis hinweisen, die entschieden die Prognose trübten.

Von Nachkrankheiten sind, ausser den Psychosen, Parotitis, Otitis und Arthritis zu nennen. Von etwa zurückbleibenden Leber-

und Nierenleiden fand ich auch nach Jahren keine Spur. Dagegen sah ich oft eine viele Monate dauernde motorische Schwäche des Magens, die theils heilte, theils zu beträchtlicher Dilatation führte. Bei eigenen Patienten blieben solche Beschwerden nach dem Gelbfieber in geringerem Masse zurück, als bei solchen, die von anderer Seite „diätetisch behandelt", „kräftig ernährt" und mit Milch und Vichy-Wasser vollgepumpt worden waren.

Ich stelle als wichtigsten Grundsatz der Behandlung voran, die Kranken mit jeder Art Nahrung zu verschonen, bis sie nach ganz überstandener Krankheit selbt danach verlangen. Der alte Graves mit seiner Grabstein-Inschrift: „I fed fevers", und die Diätetiker aus Leyden's Schule haben wohl nie am eigenen kranken Leibe die Wohlthaten und den Nutzen des Fastens erfahren. Die Succhi und Consorten, die Coca-Kauer der Anden, und der Winterschlaf der Thiere haben doch unsere Anschauungen vom Hungertode reformirt. Das Fieber ist uns nicht mehr eine gesteigerte Verbrennung, deren Material gleich ersetzt werden kann, die harnsauren Salze oder noch weniger oxydirte Eiweiss-Abkömmlinge stammen für uns nicht mehr aus der Nahrung. die Säfteverluste bei Katarrh und Eiterung verschwinden für uns vor der Gefahr, dass die kranken und todten Zellen allerlei Gifte nun nicht mehr abhalten, in die Lymphbahnen zu gelangen.

Die Verluste in Folge der Krankheit sind durch Nahrung doch erst gut zu machen, wenn diese wieder assimilirt wird. Vorher trägt alles in den kranken Magen Gegossene nur dazu bei, dort und im Darme die Stoffe durch Zersetzungen reichlich zu bilden, deren Absorption wir auf der epithellosen Schleimhaut befürchten.

Die Volks-Erfahrung hat an vielen Gelbfieber-Plätzen den ärztlichen Machtworten sich widersetzt und das Fasten gepriesen, wie z. B. in Veracruz.

Getränke bringt man am besten durch das meist wenig geschädigte Colon in den Organismus, aber in kleinen Mengen, damit sie den Blutdruck nicht steigern.

Mein zweiter Grundsatz war, statt der Tödtung unbekannter Mikroben, lieber die Oxydation von muthmasslichen Toxinen zu versuchen. Dazu schien mir der Schwefel sehr geeignet, der ja nach H. Schulz in alkalischen Medien, bei Gegenwart or-

ganischer Substanzen, unaufhörlich zu Schwefelwasserstoff und dann wieder zu Schwefel und Wasser wird, und bei dem ersten Vorgang Sauerstoff in Freiheit setzt. Dazu entleert der Schwefel noch den Digestions-Tractus, was von allen erfahrenen Praktikern immer angestrebt worden ist, wobei es dahingestellt bleibe, ob sich das Gelbfieber-Toxin im Magen und Darm bildet, oder dahin nur zum Theil ausgeschieden wird, oder ob sich dort nur die gewöhnlichen Darmgifte in überreichen Mengen entwickeln. Da die abführende Wirkung des Schwefels nur langsam eintritt, so begann ich die Entleerung des Darms mit Calomel. Ich zog dies Mittel anderen vor, weil es geschmacklos ist, den Kreislauf in der Darmwand vorübergehend so stört, dass vielleicht die Absorption von Giften verzögert wird, und weil die Quecksilber-Wirkung auf das Blut der Toxin-Wirkung analog ist, also vielleicht durch rasch gebildetes Histon die intravasculäre Gerinnung durch den Toxin-Einfluss etwas hemmen kann.

Salol wurde häufig hinzugefügt, um die Darmflora etwas in Schranken zu halten, oft aber auch weggelassen. Nach Salkowski soll es im Körper auch Toxine unwirksam machen.

Das genauere Recept lautet: 1,5 Calomel bei Beginn der Behandlung am ersten Tage. 6 Stunden später Sulf. subl. und Magnes. ust. ana ein Theelöffel alle 1—2 Stunden, Salol 1,0 4mal täglich.

Am Ende des dritten Tages hört diese Behandlung auf. Später, bei Indication dazu, Venaesectio und Entleerung von 2—400 gr Blut. Bei Hinaufschnellen des Pulses und Schmerz im Darm (Blutung) 20—40 Tropfen Tinct. opii. spl.

Klimawechsel im Beginn der Krankheit schien einen milden Verlauf herbeizuführen.

Auf die Thatsache, dass bei dieser Behandlung die Mortalität im Lazareth von 60 auf 46 pCt. zurückging, lege ich kein Gewicht, gebe aber folgende Zahlen: Es traten 1895 ins Lazareth ein

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| am | 1. | Krankheitstage | 1 | und | starben | 0 = 0 | pCt. |
| „ | 2. | „ | 33 | „ | „ | 5 = 14 | „ |
| „ | 3. | „ | 67 | „ | „ | 24 = 35 | „ |
| „ | 4. | „ | 57 | „ | „ | 26 = 45 | „ |
| „ | 5. | „ | 44 | „ | „ | 22 = 50 | „ |
| „ | 6. | „ | 38 | „ | „ | 22 = 60 | „ |

Die frühzeitig am 1. u. 2. Tage erkannten Fälle waren fast alle schwer. Von den am 3. Tage eingetretenen waren mehrere schon im Hospital nach den oben geschilderten Grundsätzen behandelt worden.

In meiner Privatpraxis hatte ich unter den vom ersten Tage ab Behandelten 3 Todesfälle. Vier Opfer diagnostischer Irrthümer starben mir dagegen alle.

Von 18 Soldaten, die 1898 erkrankten, genasen alle vom ersten Moment an behandelten. Nur zwei, die sich dem Arzte die drei ersten Tage entzogen hatten, und zwei, denen ein ungehorsamer Militärarzt nur Chinin gab, starben.

In der Pflanzung Chocolá in Guatemala wurden 1895 genau nach meinen Vorschriften 70 gelbfieberkranke Indianer durch Dr. Aguilar von den ersten Stunden der Erkrankung an behandelt. Ein Viertel waren schwere Fälle. Nur einer starb.

Diese Zahlen geben mir vielleicht ein Recht, das Gelbfieber in nicht allzu heissen Gegenden für heilbar zu halten, wenn der Arzt vom ersten Augenblick der Krankheit an eingreift.

## V. Pathologisch-Anatomisches.

Gegen 100 Sectionen habe ich gemacht, aber nur 51 protocollirt und ihnen eine mikroskopische Untersuchung angeschlossen.

Die ältere Literatur registrirt nur grobe Veränderungen. Neuere Anatomen haben mit geringem Leichenmaterial zu kämpfen gehabt. So sind Heinemann an der Küste Mexicos wohl nur die dort gar nicht seltenen Alkoholiker unter das Messer gerathen. Er beschreibt an der Leber Wucherungen des interstitiellen Bindegewebes, die mir bei reinem Gelbfieber nie vorgekommen sind. Havelburgs Schilderung der Resultate von 29 Sectionen im Jahre 1897 kann ich fast in allen Punkten unterschreiben. Nur scheint er mir nicht eindringlich genug den zerstreut inselförmigen Charakter der meisten parenchymatösen Entzündungen und die zahllosen kleinen Blutungen im Gewebe zu betonen. Ich habe deshalb einen gleichmässigen Icterus und eben solche fettige Degeneration nur selten beobachtet, desto öfter ihr fleckweises Auftreten.

Wie der klinische Verlauf hat auch der Leichenbefund beim

Gelbfieber nichts Specifisches. Bei den verschiedensten Vergiftungen kann man, wie schon erklärt worden ist, Gleiches sehen.

Sehr drastisch wurde das vor Gericht in San Salvador bewiesen. Einem Quacksalber waren bei seinen Experimenten der Trunksucht mehrere Clienten schwer erkrankt und zwei gestorben. Das Gutachten der Sachverständigen lautete auf Vergiftung mit Brechweinstein, dessen Anwendung bereitwillig zugegeben war. Der schlaue Specialist rettete sich aber, indem er zu allgemeiner Verblüffung nachwies, dass die Schilderung des Leidens seiner Opfer und des Leichenbefundes Wort für Wort auf das gelbe Fieber passte.

Meine Protocolle enthalten folgende Notizen:

Haut: neben dem Icterus und Stasen einmal bei einem Araber Petechien an Armen und Beinen.

Herz: Nur einmal bei einem am 4. Tage Verstorbenen Gerinnsel, sonst Blut immer flüssig, violett bis schmutzig braun. 18 mal leichte fibrinöse Pericarditis, 5 mal hämorrhagische, 1 mal biasenartige, reiskorngrosse Erhebungen auf dem visceralen Pericard, 3 mal 1 Tasse seröser Flüssigkeit, 2 mal freies Blut im Herzbeutel.

Herzmuskel 2 mal als besonders kräftig notirt, 2 mal als sehr schlaff, 6 mal fast allgemeine fettige Degeneration, 1 mal nur rechts, 3 mal sehr deutlich inselförmig zwischen normalen Stellen, 1 mal kleine Blutungen innerhalb des Papillarmuskels.

1 mal starke und frische Endoaortitis.

Lungen: 19 mal Pleuritis fibrinosa, meist Auflagerungen an centralen Stellen, zuweilen Adhäsionen und seröse Exsudate von sehr geringer Menge. 5 mal Pleuritis hämorrhagica, auch zerstreut, 1 mal Auflagerungen wie Sandkörner (Rundzellen) die auch auf dem Peritonaeum zu sehen sind.

3 mal Atelectase, 1 mal Emphysem in den Oberlappen, 2 mal alveoläre Blutungen, die an einzelnen Stellen bis Citronengrösse confluiren, zierlich untermischt mit lufthaltigen, normalen Alveolen. 5 mal hämorrhagische Infarcte von Pflaumen- bis Apfelgrösse (einmal 8 in einer Lunge), einmal Gangrän von Faustgrösse, 3 mal Complication mit tuberculöser Phthise.

Milz: 10 mal ganz normal, 1 mal Sagomilz, 9 mal 3—5 fach vergrössert bei normaler Farbe, 7 mal dasselbe mit Schieferfarbe, 4 mal klein und runzelig, 1 mal Pulpa flüssig, 1 mal zerreisslich, (acute Malaria-Infection unmittelbar vor dem Gelbfieber).

Nieren: Consistenz 6 mal normal, 4 mal weich, 6 mal zerreisslich, 1 mal speckig, 1 mal oedematös.

31 mal etwas ungleiche, parenchymatöse Nephritis, meist im Stadium der fettigen Degeneration. 12 mal dasselbe, aber mit grösseren normalen Stellen. 2 mal dasselbe, aber die Degeneration an den Epithelien der geraden

Canälchen weiter vorgeschritten, 4 mal dasselbe neben älterer Nephritis interstitialis (bei Alkoholikern) 2 mal die meisten Canälchen fast ohne Epithel, 8 mal Blutungen zwischen den Canälchen, 1 mal Canälchen mit Blut, 1 mal mit Fett vollgestopft, 13 mal Blutungen in den Glomeruli, 4 mal Glomerulus-Kapseln fettig degenerirt, 2 mal verdickt durch kleinzellige Wucherungen. 2 mal Markstrahlen oedematös. 1 mal ein Drittel der Rinde anämisch, Rest hyperämisch, 7 mal Icterus, sehr auffallend, nur in Flecken, 4 mal buntes Bild durch Icterus neben Blutungen, 1 mal Icterus nur längs der Gefässe, 3 mal nur in der Marksubstanz.

Blase: 1 mal mit Blut gefüllt, 14 mal sehr voll.

Urethra: 2 mal starke Hämorrhagien.

Magen: 3 mal grauer, schleimiger Inhalt, 4 mal frisches Blut, 40 mal schwarzer Inhalt, 2 mal sehr geringe, 7 mal leichte und nur fleckweise, 8 mal schwere Gastritis parenchymatosa, 20 mal hämorrhagica, 3 mal diphtherica 5 mal Etat mamelonné der Schleimhaut, 8 mal sehr starke Schwellung, 4 mal Erweiterung des Magens.

Darm: Immer Enteritis, in den oberen Partien gewöhnlich stärker, 23 mal Enteritis haemorrhagica. 5 mal Follikelschwellungen, 3 mal Blutungen in den Follikeln. 8 mal Anchylostoma, 1 mal Taenia mediocanellata, fast immer Ascaris lumbricoides bis zu 700 in einem Darm; 5 mal Invaginationen: 1 mal tödtliche Blutung aus dem Coecum, 1 mal aus dem Rectum, 3 mal Colitis hämorrhagica, 4 mal leichte Colitis, 18 mal Colon ganz normal.

Mesenterialdrüsen: 17 mal geschwollen (wie bei Typhus abdom.), 1 mal Schwellung stärker nach der Radix mesenterii zu, 1 mal Blutung.

Leber: 5 mal Peribepatitis. Immer schwere Hepatitis parenchymatosa. 6 mal ist die Leber zerreisslich, 5 mal von Lappenconsistenz, 1 mal weich mit Rippeneindrücken, 1 mal so weich, dass der Fingerdruck stehen bleibt, 3 mal ist sie im Ganzen, 3 mal an einzelnen Stellen sehr blass, 2 mal bei gleichzeitiger Ankylostomiasis und 4 mal bei Alkoholikern ist die parenchymatöse Degeneration mit Rundzellen-Anhäufungen um die portalen Gefässe und Wucherung des interstitiellen Gewebes complicirt.

4 mal ist, ausser in den grösseren Gallengängen, kein Icterus sichtbar. 1 mal findet er sich nur an einzelnen Stellen, 12 mal nur an der Peripherie der Acinini, 5 mal nur in ihrem Centrum, 2 mal ist das Centrum der Acinini sehr hyperämisch, 15 mal die Peripherie, meist mit Blutungen, 20 mal ist die fettige Degeneration der Leberzellen nur im Centrum der Acini ausgesprochen, was auch Jones betont. 4 mal finden sich grössere Blutungen im Lebegewebe.

Die Gallenblase ist immer gefüllt, enthällt 1 mal Blut, 1 mal schwarze Massen, 1 mal gelbliche Galle, sonst immer dunkle Galle ohne besonders auffällige Vermehrung der schleimigen Consistenz.

Gehirn: 2 mal etwas sulzige Infiltration der Pia an der Basis, öfters kleine Blutungen, vielfach Hyperämie, 2 mal leichtes Oedem.

In unsern Tagen der bakteriologischen Begeisterung muss ich beinahe um Entschuldigung bitten, mit keinen eigenen Mikroben aufwarten zu können. Seit Sternberg Kritik an allen bis dahin beschriebenen Gelbfieber-Pilzen geübt hat, ist der einzige, der mit guter klinischer und anatomischer Erfahrung über den Vomito wieder bakteriologische Pfade gewandelt ist, Havelburg. Sein Schluss, der Hauptsitz des Gelbfiebers sei der Magen, weil man dort die schwersten Veränderungen nachweise, ist nicht erlaubt. Auch ist die Prämisse keineswegs über allen Zweifel erhaben. Der Satz, der Infectionsstoff sei vom Boden ganz unabhängig und könne gelegentlich ganz unmittelbar übertragen werden, müsste doch durch einschlägige Beobachtungen gestützt werden. Er widerspricht allen gut beglaubigten epidemiologischen Thatsachen, wie sie ganz neuerdings von Klebs, Fitzpatrick, Bell und Madden bestätigt worden sind. Dieser Satz und der weitere: „Die Contagiosität des Gelbfiebers hängt davon ab, ob in dem betreffenden Medium das Agens transportfähig ist" scheinen mir dem etwas empfindlichen und sehr variabeln gepaarten Wasser-Bacillus aus der Coli-Gruppe auf den Leib geschrieben zu sein. Reinculturen nur aus einem mit schwarzem Mageninhalt vergifteten Thiere erhalten zu können, ist bedenklich für die ätiologische Bedeutung des Bacillus. Alles das erkennt Havelburg ja auch selber an.

Sanarelli dagegen ist der typische Scheuklappen-Bakteriologe. Er empfindet kein Bedürfniss, das gelbe Fieber am Lebenden und Todten zu studiren, oder epidemiologische Erfahrungen zu machen und daran die anderer zu prüfen. Er sieht drei Gelbfieberkranke und isolirt gleich bei dem zweiten aus einem wimmelnden Bakteriengemisch, neben Staphylococcus, Streptococcus und Bacillus coli einen Bacillus, der die Ursache des gelben Fiebers sein muss, weil er in 58 pCt. der Secrete und Organe von Kranken vorkommt und weil seine filtrirten und nicht filtrirten Reincultur-Aufschwemmungen, die natürlich toxinhaltig sind, damit bedachte Thiere tödten. Deren Vergiftungs-Erscheinungen sollen, trotz des Milztumors, von Gelbfieber nicht zu unterscheiden sein, obwohl nach den Injectionen verschiedene Thierarten gewöhnlich nur je eines der classischen Gelbfieber-Symptome zeigen und doch Thiere spontan inmitten der schwersten Epidemie nie

erkranken. Später wird auch unerhörter Weise an Menschen experimentirt. Auch deren Erkrankung an den einverleibten Toxinen wird für typisches Gelbfieber erklärt. Gleich von den ersten Reinculturen des Bacillus icterodes werden Filtrate Pferden in steigender Dosis eingespritzt, ihr Serum wird auf Flaschen gezogen und als unfehlbares Mittel gegen Gelbfieber nach der üblichen Reclame in Tageszeitungen recht theuer verkauft. Der Bericht über die Anwendung des Serum bei einigen, wenigen Kranken ist ein Muster von Ungenauigkeit. Die Krankengeschichten bestehen aus kurzen und unglaublich vagen Ausdrücken und enthalten kein Wort darüber, welche andere Behandlung der Patient erfahren hatte, am wievielten Krankheitstage das Serum angewandt wurde und dergleichen. Erst viel später ist Sanarelli darauf gekommen, dass die Anwendung des Serum nur ganz im Anfange des Gelbfiebers Sinn haben kann. Da ich für diese Fälle ein vielleicht berechtigtes Zutrauen zu gut bekannten Mitteln des Arzneischatzes hatte, verweigerte ich die Anwendung von Serum, das mir die Regierung in San Salvador zur Verfügung stellte. Es ist dann dort von sehr jungen Enthusiasten manchen Kranken eingespritzt und jeder Ueberlebende als ein unerhörter Triumph gepriesen worden, genau nach der kritiklosen Methode des Erfinders, dessen Schlüsse aus derlei fremden und eigenen oberflächlichen Beobachtungen meist unlogisch sind. Da aber seine Arbeiten eine Beherrschung der bakteriologischen Technik erkennen lassen, so genügte das, um der „Entdeckung“ weite Verbreitung, Anhänger auch in einer von der nordamerikanischen Regierung ernannten Commission und industrielle Erfolge für lange Zeit zu sichern.

Kürzer war das Leben der Amöbe, die Klebs in zwei aus Alabama nach Chicago gesandten Leberstückchen gefunden hatte. Councilman vernichtete sie alsbald durch die Berufung auf einen früher von ihm erbrachten Nachweis, dass ganz gleiche Bilder in den Leberzellen bei irgend welcher schweren Vergiftung sichtbar werden und nur Degenerationen, keine Amöben sind. Ich denke es noch zu erleben, dass die Amöbe der Dysenterie und des Leberabscesses ihrer Schwester vom gelben Fieber in die Versenkung folgt, und dass die Studien Mosso's und Anderer dem Plasmodium malariae im Menschenblut und Mückenmagen seine Stellung als besser färbbaren Theil eines sterbenden Erythrocyten anweisen.

Die jetzt im Vordergrunde des hygieinischen Interesses stehenden Mücken sind ja auch vor Jahren von Findlay der Uebertragung des Gelbfiebers beschuldigt worden. Das lag nahe, seit durch Manson erwiesen wurde, wie der Filaria-Embryo Nachts aus den Capillaren des Menschen von der Mücke aufgesogen wird und bei ihrem Tode in stagnirendes Wasser gelangt, aus dem beim Trinken oder Waschen die Filaria-Larve in den Menschen kommen könnte. Die Mücke wurde nun Zwischenwirth für Alles, und aus den pigmentirten Gebilden in der Magenwand zweier Mosquitos, die von einem Vogel Blut gesogen hatten (Ross) und aus Halbmonden in den Speicheldrüsen anderer wuchs eine Aetiologie der Malariafieber hervor, bei der Boden und Klima nur eine Rolle spielen insofern als sie Anopheles günstig sind. Die vox populi in Italien und Fieber gestochener Menschen werden als Beweis herangezogen. In der That kann nach Stichen von Mücken und anderen Insecten toxisches Fieber auftreten. Nach Langer handelt es sich dabei nicht um Ameisensäure, sondern um ein höher constituirtes Gift, gegen dessen Wirkung man immun werden kann. Den Bienenzüchtern thun nicht, wie man immer hört, die Bienen, sondern deren Stiche nichts. In den Tropen ziehen die Insecten nicht das „süssere" Blut oder die „feinere Haut" der Europäer vor, sondern die Eingeborenen reagiren wenig auf die Gifte, die bei Neulingen und Kindern örtlich stark reizen und fast immer ein schwaches Fieber erzeugen. Dahin gehört nach Hegewisch auch das Gerede, die Mücken stächen den nicht mehr, der Gelbfieber gehabt hätte. Nach einmaligen Wanzenbissen wiederholt sich zuweilen Hautschwellung und Jucken nach 24 Stunden; dasselbe kann auch mit einem Fieber durch Insectenbiss der Fall sein, ohne dass die Thiere gerade an einem Intermittenskranken geschmaust haben müssten.

## VI. Prophylaktisches.

Die Pflanzung Chocolá in Guatemala (930 m ü. M.) hat gegen 2500 Bewohner, meist reine Indianer aus Totonicapan, Santa Catarina und Santa Clara im Hochlande, von denen mehr als die Hälfte erst zugezogen oder geboren sind nach der Gelbfieber-Epidemie des Jahres 1881, der 12 Personen erlagen. Als 1895 dieselbe Seuche aus Retalhuleu in die Städte und Dörfer

in die Nähe von Chocolá gelangt war, wurden dort auf meinen Rath folgende Massnahmen angeordnet: Der Verkehr wurde nicht eingeschränkt. Jeder Kranke mit Fieber wurde dem Arzte vorgeführt und wenn er im geringsten verdächtig war, in ein bei Zeiten eingerichtetes Lazareth gesteckt, wo seine Dejectionen nur mit Creolinlösung vermischt in tiefe Gruben geschüttet und sofort mit Kalk bedeckt wurden. Die Hütte des Kranken wurde geräumt und bis zum Erlöschen der Epidemie unbewohnt gelassen. Der erste importirte Fall kam am 14. August zur Beobachtung, danach bis November noch 39 weitere, sicher eingeschleppte Fälle. Es gelang zwar, das Dorf Ladrillera mit 400 Seelen und den Weiler der Hirten vollständig frei zu halten, aber in der Hauptsiedelung kam es doch, vom 18. September an, zu 30 antochthon entstandenen Fällen bei Leuten, die die Pflanzung nicht verlassen hatten. In jeder inficirten Hütte, die sofort geschlossen wurde, konnte der Schuldige nachgewiesen werden, ausser in der ersten wo sich 5 ansteckten. Die Heerde lagen zerstreut, und immer genügte das Verbot, sie zu bewohnen. um weitere Infectionen zu vermeiden. Das günstige Behandlungs-Resultat ist schon berichtet worden. Schon daraus, dass sich die meisten empfänglichen Arbeiter, die ihre Obliegenheiten aus der Pflanzung herausführten, Gelbfieber holten, ist ersichtlich, dass die Seuche in der Umgegend, wie es auch wirklich der Fall war, stark hauste. Somit gebührt dem Verwalter Herrn Deininger und Dr. Aguilar für ihre Energie aufrichtiges Lob.

In Salvador übernahm ich 1898 die Leitung des Sanitätswesens. Wie die Epidemie unter den Soldaten durch das Verbot der Recrutirung in immunen Gegenden eingeschränkt und die neue Caserne vor Infection bewahrt wurde, habe ich schon geschildert.

Ich versuchte nun, der zukünftigen Einschleppung von Seuchen in das Land vorzubeugen.

Zuerst lernte ich den Feind auf allen seinen Wegen so genau wie möglich kennen und zog dazu auch junge Aerzte heran, denen in Zukunft der Kampf anvertraut werden sollte. Dann schaffte ich die Quarantäne-Vorschriften ganz ab. Ein verseuchtes Schiff soll nur den überflüssigen Verkehr mit dem Lande meiden, darf aber selbst kranke Passagiere ausschiffen, wenn die bereit sind, in ein Lazareth einzutreten. Dazu werden mehrere billige

Holzhäuser aus Oregon importirt, die im Nothfall verbrannt werden. Die gesunden Passagire müssen dem Arzt vor dem Landen ihren Reiseplan angeben. Dieser wird von ihm telegraphisch allen in Frage kommenden Aerzten mitgetheilt, damit in nicht immunen Orten der nach seiner Ankunft in verdächtiger Weise Erkrankende sofort isolirt werde. Das bekannte englische System.

Ich bemühte mich, die Regierungen der Nachbarstaaten zu ähnlichen Maassregeln zu bewegen und mit ihren ärztlichen Organen die grösste Offenheit bei den Mittheilungen über verdächtige Fälle und den Ausbruch von Epidemien zu verabreden.

Die eingeleiteten Verhandlungen zerschlugen sich durch politische Unruhen. Das neue Reglement ist zwar in Kraft geblieben, aber die besseren meiner Schüler hat die Politik aus dem Amte entfernt, und ob in den Händen der Nachfolger die neuen Bestimmungen so sorgfältig beobachtet werden, um Nutzen zu stiften, ist leider zweifelhaft.

Die Vereinigten Staaten halten im Süden an der vielfach mit Recht, so neulich noch von Klebs verurtheilten Quarantäne fest, und Cochran lobt sie als nützlich und nöthig, trotzdem doch in den Südstaaten eine Epidemie der andern folgt.

Hygieinische Vorschriften, die erfolgreich sein sollen, müssen frei von Pedanterie und auch Laien einleuchtend sein, den freien Verkehr nicht belästigen und Opfermuth nur von Seiten der dazu erzogenen Aerzte fordern.

## Literatur.


Aguilar, Epidemia en Chocolá, 1895, San Salvador 1897.

Archinard, Yellow Fever, New-Orl. Med. Journ. Oct. 1897.

Cochran, J., Gelbfieber in Penzoldt und Stintzing, Handbuch der speciellen Therapie. Jena 1894.

Councilman, Journ. Am. Med. Ass. 31. 1898.

Diamantopulos, Typhus icterodes. Wien und Leipzig 1897.

Finlay, Tetragonococcus and yellow fever. Edinburgh Journ. Dec. 1895.

Fitzpatrick, Med. Rec. 8. Juni 1898.

Folks, Virgin. Med. Semimonthly. 13. Mai 1898.

Gonzalez, L., Alteraciones renales etc. San Salvador 1881.

Guerra, J., Sobre Fiebre Amarilla. Univ. 12. San Salvador 1895.

Guillen, C. Fiebre Amarilla. San Salvador 1895.

Havelburg, W., Zur Pathologie des gelben Fiebers. Berl. klin. W. 1892, S. 758. Experimentelle und anatomische Untersuchungen u. s. w. Berl. Klin. W. 1897, S. 493.

Heinemann, K., Dieses Archiv, Bd. 39, 58, 78, 112.
Jones, H. P., Journ. Am. Med. Assoc. 9. 1898.
Kartulis, Biliöses Typboid. D. med. W. 4—6, 1888.
Kaufmann, E., Die Sublimat-Intoxication. Breslau 1888.
Klebs, E., Anatomic Rescarches of Yellow Fever. Journ. Am. Med. Assoc. 16. Apr. 1898.
Kossel, A., Ueber Blutgerinnung. Berl. Klin. W. 1893, S. 498.
Langer, Gift der Honigbiene. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 38. 1897.
Madden, L. F., Am. Med. Bull. Nov. 1897.
Manson, Lancet, March 1896.
Mosso, A., Umwandlung der rothen Blutkörper u. s. w. Dieses Archiv. 109. Methylgrün zur Erkennung des Todes der Zellen. Dieses Archiv, 113.
Nelson, W., Yellow Fever. New-York 1889.
Pothier, Journ. Am. Med. Assoc. 16. Apr. 1898.
Prowe, Epidemia de Quezaltepeque. Univ. 12. San Salvador 1895. Informe sobre Sanidad M. Diar. of. 4. Nov. 1898. San Salvador. Reglamento del Servicio de Sanidad M. San Salvador 1898.
Sanarelli, Etiologia é patogenesi della Febbre Gialla. Il Policlinico 16 bis 18. 1897. A Lecture on Yellow Fever, Brit. Med. Journ. 3. Juli 1897. Semaine méd. 14. 1900.
Silbermann, Intravitale Blutgerinnung nach acuten Intoxicationen. Dieses Archiv, Bd. 117.
Sternberg, Etiology and prophylaxis of Yellow Fever. Med. News. 18. Apr. 1888.
Die ältere Literatur bei A. Hirsch, Historische und geographische Pathologie, 1864; die neuere bei Bérenger-Férand, Traité de la Fièvre Jaune. Paris 1891.

# XXV.

## Fragmentation der elastischen Fasern.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. Carl Davidsohn,

Hülfs-Assistenten am Pathologischen Institut.

(Hierzu Tafel XII.)

So viele Arbeiten in letzter Zeit, besonders seit dem Bekanntwerden der neuen Weigert'schen Färbung, auch über die

elastischen Fasern erschienen sind, in allen wird hauptsächlich ihre Verbreitung[1]), ihre mehr oder minder grosse Färbbarkeit zum Gegenstand der Untersuchung gemacht: pathologische Veränderungen sind nur wenige bekannt und beschrieben, meist handelt es sich dann um De- oder Regenerations-Erscheinungen und fast immer um die elastischen Fasern der Haut.[2]) Ausgedehntere Studien liegen über die elastischen Lamellen der Arterien-Intima[3]) vor, über die Pathologie der Elastica der Lungen[4]) findet sich aber so gut wie nichts. M. B. Schmidt war der einzige, der in schiefrig indurirten Lungenheerden einmal Veränderungen der Elastica fand; es traten körnige Zerfallsproducte und an einigen Stellen homogene Schollen an die Stelle der glatten Fasern, ganz so, wie es die unten[2]) genannten Autoren und Schmidt

[1]) Melnikow-Raswedenkow: Ziegler's Beiträge 26,3. S. 550.

[2]) Ssudakewitsch: Dieses Archiv, Bd. 115, S. 264: Zerfall elastischer Fasern innerhalb von Riesenzellen in Querscheiben. Feulard et Balzer: Annales de dermatologie VI, S. 342: die elastischen Fasern der Cutis sind in Fragmente zerfallen, verdünnt, ihrer Färbbarkeit zum Theil verlustig gegangen. Enderlen: Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 55, beschreibt körnige Degeneration elastischer Fasern. Du Mesnil de Rochemont: Arch. f. Dermat. u. Syph., 1893, S. 571: Schwund der elast. Fasern. M. B. Schmidt: Dieses Archiv, Bd. 125, S. 239: Alters-Veränderungen, bestehend in Degeneration der Fasern und zwar a) Quellung zu hyalinen Balken, b) Zerfall in glänzende Kugeln; in beiden Fällen bleibt die Färbbarkeit erhalten. Luithlen: Archiv f. Dermatol. u. Syph., Bd. 40, 1897, S. 60.

[3]) Manchot: Dieses Archiv, Bd. 121, S. 104, bildet die Rupturen der Elastica ab. Jores: Verhandl. der 69. Naturforscher-Versammlung, 1897, S. 33, und Hilbert: Dieses Archiv, Bd. 142, S. 224, weisen durch die Orceïn-, bezw. durch die Manchot'sche Färbung nach, dass eine gefensterste Membran der Arterien-Intima das Normale ist. „An einigen Stellen weisen die vielfach getheilten elastischen Lamellen auch Unterbrechungen auf, wobei die Zwischenräume stellenweise erheblich grösser sind, als die darauffolgenden Stücke des elastischen Gewebes. Die Enden der einzelnen Fragmente sind scharf abgeschnitten, sie sehen aus wie abgebrochen oder abgerissen." S. 225: die Elastica interna weist zahlreiche Zerklüftungen auf. Malkoff in Ziegler's Beiträgen, 25, S. 431: Zerreissungen der Elastica nach traumatischen Verletzungen.

[4]) Kockel: Deutsches Archiv für klinische Medicin, Bd. 64, XVII; siehe weiter unten.

selbst an der Haut gesehen haben. Auch die von v. Recklinghausen beschriebenen Reste der elastischen Fasern in einem nekrotischen Larynx-Geschwür, „zu zierlichen Perlschnüren geordnet", stehen local vereinzelt da, finden indess ihres Gleichen in den beschriebenen Haut-Veränderungen.

Um so beachtenswerther erscheint daher wohl eine Beobachtung, die ich bei zwei im Pathologischen Institut ausgeführten Sectionen zu machen Gelegenheit hatte.

Der erste Fall betraf einen 27jährigen Töpfergesellen, der ein über mannskopfgrosses, schnell gewachsenes Sarcom gehabt hatte, das, vom 1. Sacralwirbel ausgehend, nicht nur in das grosse Becken hinein sich entwickelt, sondern auch die anliegenden Knochen, die Wirbelsäule und das Becken, angefressen und zum Theil erweicht hatte. Der 1. und 2. Sacralwirbel nebst dem rechten Flügel des Kreuzbeins waren vollständig zerstört, vom 5. Lendenwirbel war die untere Hälfte des Wirbelkörpers vorn weggefressen, ebenso ein Drittel der rechten Darmbeinschaufel, die unten und hinten überall scharfe Knochenspitzen sehen liess, ein Zeichen, dass der Process beim Tode noch im Fortschreiten war.

Der starken Knochen-Zerstörung und Ersetzung kalkhaltiger Theile durch markige Tumor-Massen entsprachen Kalkmetastasen im Herzen, in den Nieren und Lungen.

Um den Fall vollständig zu behandeln, will ich das für das Thema weniger wichtige, Herz und Nieren, zunächst kurz beschreiben, dann erst auf die Lungen übergehen.

1. Am Herzen findet sich ein höchst auffälliges Verhalten im linken Vorhof:

a. der ganze Rand des Ostium atrio-ventriculare, also die Basis der beiden Mitralklappensegel, ist mit erbsengrossen Kalkplatten wie austapeziert; dabei ist keine nennenswerthe Verdickung der umliegenden Theile vorhanden, die Zipfel der Klappe selbst sind zart, elastisch und von normaler Grösse;

b. der Rand des Einganges zum linken Herzohr zeigt in ähnlicher Weise einen Kranz von Kalkplatten;

c. desgl. die obere linke Pulmonalvene, die auf 2 cm hin mit Kalkplatten ausgelegt erscheint, — Calcificatio atrii sinistri.

2. In den Nieren: an der Oberfläche beider Nieren sind zahllose sandkorngrosse, weisse Stellen zu erkennen, die wie

verkalkte Glomeruli aussehen, sich aber bei mikroskopischer Untersuchung als Kalk-Ablagerungen in und zwischen den Tubuli contorti erweisen, während von den Glomerulus-Schlingen nichts, nur hin und wieder die theilweis verdickten Bowman'schen Kapseln verkalkt erscheinen. Auf dem Durchschnitt sind überall in der Rindensubstanz die punktförmigen, weissen Stellen wahrzunehmen, in den Markkegeln zahlreiche grössere strichförmige Heerde: verkalkte Arteriolae rectae, sowie Kalk-Ablagerungen in den geraden Harncanälchen.

Die specifische Elastica-Färbung mit dem Weigert'schen Reagens ergab in Herz und Nieren gewisse Anomalien insofern, als sich an den Arterien öfters zahlreichere Fasern in der Media neben einander nachweisen liessen, als der Grösse der Gefässe entsprochen hätte; von sonstigen pathologischen Veränderungen der elastischen Fasern und Lamellen war nichts zu bemerken. Von einer genaueren Beschreibung dieser Organe kann ich daher absehen, da ich nur oft Gesehenes und Gesagtes wiederholen müsste. Anders verhält es sich

3. mit den Lungen.

Wie in der normalen allgemeinen Anatomie das Ligamentum nuchae der Rinder, so gilt in der pathologischen Anatomie die Lunge als das Organ, in welchem sich die elastischen Fasern mit besonderer Leichtigkeit studiren lassen. Wenn daher irgend welche Veränderungen an der Elastica durch äussere oder innere Einflüsse entstehen können, so war gerade der vorliegende Fall durch die Mannigfaltigkeit seiner pathologischen Producte geeignet, die eventuellen Krankheiten der elastischen Fasern erkennen zu lassen. Denn es fanden sich in den im Ganzen voluminösen, ziemlich blutreichen Lungen:

a) die scharfen, vorderen Ränder beider Lungen stückweise wie hepatisirt, trocken, hart, dabei aber lufthaltig, im Wasser schwimmend, auf Druck Schaum entleerend; man sieht die Structur der Lunge, die Alveolen besonders deutlich, aber wie versteinert erscheint das Ganze, wie das Skelet eines ganz feinen Badeschwammes[1]);

b) in gewönlicher Weise hepatisirte Theile, lobuläre Heerde im Innern der Oberlappen, rothgrau, trocken, derb, luftleer.

[1]) Vergl. Virchow, Dieses Archiv Bd. VIII, S. 104 und Bd. IX, S. 618.

Beim Ueberstreichen bleiben am Messer Pfröpfe von Alveolar-Grösse hängen, die aus Fibrin und Zellen bestehen. Die Mikrotomschnitte gehärteter, in Paraffin eingebetteter Präparate zeigten: α) mit Weigert'scher Fibrin-Färbung reichliches Fibrin in den Alveolen, β) mit Elastica-Färbung dasselbe, wie normale Lungen, nur an einigen wenigen Stellen stark verdickte und vermehrte elastische Fasern in den Alveolar-Septen, γ) mit Hämatoxylin-Eosin im Lumen der Alveolen Rundzellen, sowie Geschwulstzellen, grosse runde und Riesenzellen, in einzelnen zusammenhängenden Partien.

c) in scheinbar normalen Theilen vielfach grössere, besonders neben den schwarz pigmentirten Bronchen sitzende Heerde, die mikroskopisch ein stahlgraues, bleiglänzendes Alveolar-Gerüst zeigten, im Vergleich zum Kohlepigment wie das Schwarz eines mittelharten Bleistifts zu einer kräftigen Tinte sich verhaltend, die Alveolar-Septa mit kleinsten krystallinischen Partikeln dicht besetzt. Da die betreffenden Theile auf Salzsäure- und auch auf Schwefelsäure-Zusatz unverändert blieben, muss an eine Thon-Ablagerung an diesen Stellen gedacht werden, wie sie ja öfters bei Töpfern beschrieben worden ist, leider konnte ich eine positive Thonprobe an den kleinen Objecten nicht anstellen.

Wenn nun schon in diesen anscheinend normalen Lungentheilen bei frischer Untersuchung die eigenartige Veränderung der Alveolar-Septen auffiel, — es fanden sich verdickte, unförmig breite, mit Schwefelsäure Gypsnadeln liefernde Bruchstücke —, so war das bei den unter a) beschriebenen Heerden in noch viel weiterem Umfange der Fall.

Schon die frisch nach der Section ausgeführten Scheerenschnitte zeigten, dass von elastischen Lamellen in den Septen füglich nicht gesprochen werden konnte; es fanden sich da ausschliesslich nur Stücke von solchen, mit Kalk incrustirten, stark verdickten Lamellen vor.

Das am meisten überraschende Bild boten aber die mit der specifischen Elastica-Färbung versehenen Mikrotomschnitte dar (vergl. die Abbildung Fig. 1).

Wie bei Ketten von Milzbrandbakterien, lag hier Stab hinter Stab, die scharf gefärbten indigblauen Fasern

fanden sich ersetzt durch diese, z. Th. bis auf das Zehnfache verdickten Ketten, die wie auch die Orcein-Färbung unzweifelhaft ergab, die elastischen Fasern repräsentirten.

In gleicher Weise waren auch die elastischen Fasern der Gefässwände (der Media) und die Lamellen der Intima verändert, die ebenfalls quer zur Längsrichtung die in relativ gleichen Abständen auftretenden Unterbrechungen zeigten.

Wenn ich diesen Zustand der Elastica als Fragmentatio bezeichne, so weiss ich sehr wohl, dass ich zugleich mit diesem Namen ein Gebiet betrete, das bei den analogen Erscheinungen am Myocard bisher noch nicht genügend erhellt und erkannt ist. Dass ich trotzdem diesen Namen wähle, hat seinen Grund in der ausserordentlich passenden Bezeichnung, die das Vorhandensein von Bruchstücken kurz und prägnant wiedergiebt, und zwar nicht von Stücken irgend welcher Art, sondern von relativ gleichmässigen Theilen, die durch ihre Form und Anordnung noch erkennen lassen, wie das Ganze gewesen ist.

Auf den ersten Blick erscheinen die Fragmente so ungewöhnlich und fremdartig, dass man wohl meinen könnte, sie seien durch die vielen Manipulationen, denen ein Präparat bis zum Einschluss in Canada-Balsam ausgesetzt ist, künstlich hergestellt. Dagegen lassen sich aber so viele Gründe aufführen, dass ihre natürliche Entstehung ausser Frage steht. Denn dass nicht etwa durch Erhitzen oder durch das Mikrotom-Messer oder durch das Paraffin die Fragmentation entstanden ist, zeigt sich daran, dass niemals sonst an anderen Lungen ähnliches beobachtet ist, auch hier nur an den krankhaft stark veränderten Abschnitten, dass schon an frischen Scheerenschnitten eine Bruchstückbildung erkannt und bemerkt (abgezeichnet) worden war, dass ferner auch die in Celloïdin eingebetteten Präparate dieselben, Bacillen-Ketten gleichenden Bilder sehen liessen, und zwar ebenfalls an den Alveolar-Septen, wie an der Arterien-Media des betreffenden Theiles. Die Gleichartigkeit und relativgleiche Grösse der einzelnen Kettenglieder spricht des Weiteren gegen eine künstlich mechanische Zerstückelung, auch die in allen Richtungen der Windrose verlaufenden, aber immer nur quer zur Längsrichtung der Fasern vorhandenen Spalten gegen eine etwa durch den Messerzug herbeigeführte Bildung. — Wurden die Lungen-

stücke in Phloroglucin erst entkalkt, und dann die Elastica-Färbung vorgenommen, so ergab auch hier die Paraffin-, wie die Celloidin-Methode die gleichen, in der Abbildung wiedergegebenen Bilder.

Auch die Kalk-Färbung bei den in der gewöhnlichen Weise eingebetteten Stücken liess deutlich sehen, dass nur eben die elastischen Lamellen gebrochen und fragmentirt waren; die Kalk-Incrustationen gingen nehmlich, fortlaufend wie normale Lungen-Alveolarwände, weiter, ohne dass sich da solche Abschnitte oder Bruchbildungen wahrnehmen liessen, was jedenfalls in erster Linie an dem spröden Kalk beobachtet worden wäre, wenn die Fragmentation künstlich herbeigeführt wäre. Ab und zu waren freilich einzelne Bruchstellen im Kalk zu sehen[1]), manchmal eine, wohl auch zwei an einem Alveolus, niemals aber war eine Fragmentation der Kalksäulen vorhanden, auch standen die etwaigen Bruchlinien ausser jedem Connex mit den regelmässigen Zwischenräumen der elastischen Fasern. Ja, man konnte sogar in den künstlich entkalkten Theilen an einzelnen Stellen die blassen Conturen der Septa continuirlich verlaufen sehen, während im Innern derselben sich die fragmentirte Elastica zeigte. Die Orceïn-Färbung ergab in allen Fällen vollkommen gleiche Resultate, wie die mit dem Weigert'schen Gemisch; aus Allem geht deutlich hervor, dass nur die Elastica fragmentirt ist, die Kalkinkrustation nicht.

Eine weitere Frage würde sein: wie kommt die Fragmentation zu Stande? Welche Momente müssen zusammentreffen, um sie herbeizuführen? Und in welcher Zeit, etwa erst in der Agone, ist sie entstanden? Da sind die Antworten genau eben so schwer zu geben, wie bei der Fragmentatio mycoardii. Es lassen sich Theorien aufstellen, die anzugreifen und zu vertheidigen sind. Klarheit können hier nur wiederholte Beobachtungen oder künstlich angestellte Versuche schaffen.

Was zunächst weitere Beobachtungen betrifft, so sind solche Fälle von Kalkmetastasen in den Lungen zwar selten; dank einem glücklichen Zufall kam ich, während ich noch mit der

[1]) Virchow, Dieses Archiv, Bd. 8, S. 111: „feine Spalten, scheinbar Einbrüche, deren Entstehung bei der Präparation begreiflicherweise schwer zu vermeiden ist."

Untersuchung des ersten Falles beschäftigt war, in die Lage, einen zweiten zu bearbeiten, ferner stellte mir mein hochverehrter Chef, Herr Geh. Rath Prof. Rudolf Virchow, dem ich auch an dieser Stelle meinen Dank dafür aussprechen möchte, noch zwei Lungen aus der Sammlung zur Verfügung, so dass ich im Ganzen an vier Fällen das Verhalten der Elastica bei der Kalkmetastase prüfen konnte.

Im zweiten Fall handelt es sich um einen 32jährigen Metallarbeiter, der von einem Magencarcinom (Ulcus simplex mit carcinomatös entarteten Rändern) ausgehende cystische Metastasen der Wirbelkörper, der Beckenknochen, sowie der untersuchten Humerus- und Femurköpfe aufwies[1]). Bei Betrachtung der Lungen fiel ein eigenthümliches grauweisses Aussehen des linken Oberlappens auf, der, wie überhaupt beide Lungen, überall lufthaltig war. Die Magenschleimhaut war braunroth, trübe, mit gelblichen, stark opaken Flecken durchsetzt, die Nieren liessen, ebenso wie im ersten Fall, kleine, weisse, schon makroskopisch als Kalk erscheinende Punkte erkennen. Mikroskopisch war die Kalkmetastase in den Nieren genau wie im ersten Fall, kleine Haufen neben einander liegender Tubuli contorti waren fleckweise betroffen, die Glomeruli frei.

In der Magenschleimhaut war es besonders der mittlere Abschnitt der Drüsen, der von einem dichten starken Netzwerk von aus phosphorsaurem Kalk bestehenden Fasern umsponnen war, während sich im Fundus der Drüsen Fettmetamorphose der Epithelien zeigte.

Die Lunge (linker Oberlappen) ergab nun bei frischer Untersuchung, ähnlich der oben beschriebenen, eine gewaltige Verdickung der Alveolar-Septen, starke Kalk-Ablagerung in ihnen sowie auch in dem interstitiellen Gewebe, daneben ziemlich reichliche Fettembolie der Capillaren. Ab und zu waren Einrisse, Spalten in den Alveolar-Wänden zu bemerken. Auch die Arterien-Wandungen fielen durch ihre Dicke und die Kalk-Incrustation auf. Mit Schwefelsäure entstanden reichlich Gypsnadeln und -Drusen. Bei ganz starker Vergrösserung liessen die verdickten Septen eine rauhe, wie mit pulverisirtem Glas bestreute Oberfläche erkennen, einige

[1]) Vgl. Virchow: Demonstration in der Berl. med. Gesellschaft, Berl. Klin. Woch., No. 10, 1900.

noch normal breite Scheidewände waren auch schon leicht uneben und zeigten an ihrer Oberfläche kleinste Spitzen und Zacken, die in das Lumen hineinragten, aus Kalk bestanden.

An Präparaten, die in Paraffin eingebettet und mit dem Weigert'schen Reagens gefärbt waren, sah man hier nur an einzelnen wenigen Stellen eine Fragmentation der elastischen Fasern, vielmehr waren Veränderungen in der Art vorhanden, dass die Fasern verdickt, aber noch geschlängelt und zusammenhängend in den Septen lagen und nur selten an ganz scharfen Biegungsstellen Einbrüche aufwiesen (Fig. 2). Dicke Kalkbänder neben den verstärkten oder auch vermehrten Fasern verbreiterten die Scheidewände auf das Drei- und Vierfache des Normalen. Zum Theil war die Kalk-Ablagerung auch zwischen die Fasern erfolgt, so dass dann die Elastica in Stücken dalag, von Kalkpartikeln unregelmässig unterbrochen (Fig. 3), auch waren in einigen Septen mit sehr dicken Kalkmassen die elastischen Elemente fast gänzlich geschwunden. Die wenigen fragmentirten Stellen liessen auch hier deutlich erkennen, dass der nebenliegende Kalkcylinder ungebrochen continuirlich verläuft, auch hier war dann ein Bild vorhanden, bei dem in der fortlaufenden Scheidewand Bacillen-Ketten ähnliche Stäbchen lagen, die Fragmente der elastischen Fasern. Die Arterien-Wandungen boten hier keine Unterbrechungen der Media-Fasern oder Intima-Lamellen dar, halskrausenartig mäandrisch, dicht geschlängelt waren die Fasern auch in den verkalkten Gefässen.

Die Untersuchung der aus den Jahren 1856 und 1862 stammenden Sammlungspräparate ergänzte in mehreren Beziehungen den Befund der beiden frischen Fälle; die 1862er Lunge schliesst sich mit ihren vielen einzelnen metastatischen Heerden dem I., die wie versteinerte, gleichmässig verkalkte von 1856 dem II. Fall an. Auch mikroskopisch blieb das Verhältniss dasselbe, die Betrachtung der elastischen Fasern aus mehreren Heerden der Lunge von 1862 (Fall III) ergab hinsichtlich ihrer Fragmentation sowie ihrer Verdickung und Vermehrung genau dasselbe Bild, wie im I. Fall, daneben lagen wieder die ununterbrochenen Kalkmassen, die nur an wenigen Alveolen isolirte Einbrüche erhalten hatten.

Bei der 1856er Lunge (Fall IV) dagegen, von welcher man wegen des makroskopischen Aussehens die grössten Veränderungen der elastischen Fasern erwarten durfte, bewegten sich dieselben ganz in den im II. Fall beschriebenen Grenzen; Fragmentation war nur an einigen wenigen Fasern vorhanden (Fig. 4). In grossen Abschnitten lagen bei gleichmässig starker Kalk-Absetzung lange, geschlängelte und kühngeschwungene Bänder ohne die geringsten Intermissionen (Fig. 2) — trotz Kalk-Incrustation, Paraffin-Einbettung und Mikrotom-Messer müsste man sagen, wenn man sich nicht schon ohnedies von der natürlichen Entstehung der Fragmentation überzeugt hätte —; am meisten sah man indess hier die auch oben in Fall II geschilderte Zerstückelung der Fasern, ihre Durchsetzung mit Kalk (Fig. 3), schliesslich ihr gänzliches Fehlen.

In allen vier Fällen konnte ich also, wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, die Fragmentation der elastischen Fasern nachweisen.

Von anderen neuen Untersuchungen ist nun besonders die Kockel'sche Arbeit[1]) bemerkenswerth.

Kockel, der eine grössere Anzahl incrustirter Lungen auf das Verhalten der elastischen Fasern genau vorgenommen hat, berichtet in einem Falle von chronischer Stauungshyperämie der Lunge bei Herzfehler, an der er mikroskopisch auch Kalk-Ablagerungen in den Alveolar-Septen gefunden hatte, dass „die elastischen Elemente stellenweise in Stücke zerbrochen sind" (S. 339). Das würde mit meinen Beobachtungen übereinstimmen. Sonst scheinen in seinen Fällen die elastischen Fasern mehr in anderer Weise verändert zu sein, er erwähnt öfters ihre verminderte Färbbarkeit, ihr Aufquellen und Verschmelzen mit anderen Gewebstheilen (S. 335), ihr gänzliches Schwinden (S. 336), auch sollen zuerst gerade die elastischen Fasern „verkalken", dann schliesslich das ganze Septum mit seinen sämmtlichen Theilen verkalkt sein (S. 342). In Bezug auf das völlige Schwinden habe ich in Fall II und IV Aehnliches bemerkt, im Uebrigen bin ich aber zu einer ganz gegensätzlichen Ansicht gekommen und meine, besonders in Fall I und III, dass alles Andere da verkalkt ist, nur die elastischen Fasern nicht, eben

[1]) a. a. O.

weil sie sich, auch in fragmentirtem Zustande, so gut wie die normalen Fasern färben. Ihre Vitalität ist nur physikalisch durch die Fragmentation aufgehoben, chemisch ist ihre Substanz dieselbe geblieben, die sie gewesen. Aber auch in jedem Stadium der Verkalkung (Fall II und IV) war es mir möglich, genau die Grenzen der elastischen Fasern zu sehen, niemals habe ich undeutliche Contouren oder gar Verschmelzungen mit anderen Theilen wahrgenommen, auch die durch Kalkpartikel unterbrochenen Reste der Fasern waren stets wie die normalen Fasern zu färben; fiel die Färbung negativ aus, so war auch nichts mehr von Fasern zu erkennen. Ob die Fasern übrigens vollständig durch Atrophie oder Resorption zu Grunde gegangen oder nur chemisch verändert sind, hätte sich durch die von Ramon y Cajal[1]) angegebene Elacinfärbung aufklären lassen müssen, ich habe in dieser Richtung positive Resultate nicht erlangt.

In allen anderen Lungen, die ich untersuchte, konnte ich keine Fragmentation finden. Nach dem Vorgang von Kockel nahm ich besonders auch Herzfehler-Stauungslungen vor, aber nicht einmal Kalk-Incrustation vermochte ich da nachzuweisen: ich will hiermit sagen, dass ich die Anwesenheit eines festen Materials für das Zustandekommen der Fragmentation für sehr wesentlich halte. Auch in Lungen geheilter Phthisen mit Verkalkungen war nichts Aehnliches vorhanden, die elastischen Fasern glichen überall mehr oder minder dicht gedrängten, kühn geschwungenen Linien ohne Bruchstellen und ohne Zwischenräume. Da vorweg nicht zu entscheiden war, ob nicht vielleicht das Alter einen Einfluss haben könnte, so nahm ich Lungen von 91- und 94jährigen Personen; es fand sich nichts, was auf eine Fragmentirung hindeutete, nur die enorme Verdickung und Vermehrung der elastischen Fasern in den Alveolar-Scheidewänden bei der 94jährigen stand mit dem oben Beschriebenen in gewisser Beziehung.

Was nun die Versuche anbetrifft, so ist bekannt, dass durch verschiedene Chemikalien und physiologische Secrete sich Veränderungen und Zerstörungen der elastischen Fasern herbeiführen lassen; durch Einwirkung starker Kalilauge[2]) tritt

[1]) Revist. trimestr. mikrogr. 1896, I. Bd.

[2]) Schwalbe: Zeitschr. f. Anat. u. Phys. 1877.

Querzerfall zu Kugeln und Körnern ein, durch 24stündige Behandlung mit 40° warmer Pepsin-Oxalsäurelösung[1]) erfolgt eine Auflösung in kurze Stücke u. s. w., niemals aber die geschilderte Fragmentation. Was künstlich die Kalilauge, kann in vivo das mit Kalksalzen überladene Blut[2]) bewirken, insofern sind die Fälle, in denen es sich um wirkliche Kalkmetastasen der Lungen handelt, besonders beachtenswerth; der Kalk wird hier von einer Stelle des Körpers zur anderen transportirt, das stark basische Blut muss eine grosse Angriffskraft auf die Elastica ausüben, ausserdem kommt das sehr wichtige physikalische Moment hinzu, das Festwerden des gelösten Salzes an den chemisch schon angegriffenen Theilen. Die Spalten zwischen den einzelnen Fragmenten entsprechen vielleicht den einzelnen Crystallisations-Centren, jedenfalls lässt sich niemals grob mechanisch eine solche Gleichartigkeit der Theile herstellen, „die Septen wären vielmehr (durch die Präparation etwa) vielfach fracturirt, so dass allenthalben zackige und nadelförmige Bruchstücke in die Hohlräume hinein vorragten“[3]). Weder der Versuch, durch Gefrierenlassen von Lungenstücken verschiedenen Ursprungs (Pneunomie, Herzfehler-Lunge, Tuberculose) in kalkhaltigem Wasser und rasches Wiederaufthauen eine Brüchigkeit der Elastica herbeizuführen, führte zum Ziel, noch die an Lungen Todtgeborener (normaler und syphilitischer) angestellten Proben, durch starkes Lufteinblasen das Verhalten der Fasern zu ändern. Nicht die geringste Andeutung einer Zerreissung war zu bemerken.

Sowohl einzeln, wie vereint genügten die chemischen und physikalischen Einflüsse nicht zum Zustandekommen der Fragmentirung. Das Organ, in welchem dieselbe ausschliesslich beobachtet wurde, ist die Lunge, die bis zum Tode in steter Bewegung bleibt, in den Nieren und im Magen ist nichts Derartiges zu entdecken. Schliesslich ist noch, wenn allein die Lunge als günstiges Feld übrig geblieben, auf den Unterschied zwischen Fall I und III auf der einen, Fall II und IV auf der andern Seite hinzuweisen. Wir sahen da zweierlei, einmal die

[1]) Pfeufer: Arch. f. mikr. Anat. 1879.

[2]) Litten: Dieses Archiv. Bd. 83, S. 537.

[3]) Chiari: Wiener med. Woch. 1878. S. 7.

Fragmentation bei chemischer Integrität, dem gegenüber den schon öfter beschriebenen Schwund der elastischen Fasern, wenn nur die hauptsächlichsten Veränderungen in Betracht gezogen werden, von Einzelheiten aber Abstand genommen wird. Die Ursache für diese Differenzen kann sehr wohl durch die verschiedene Zeit der Kalk-Ablagerung erklärt werden. Es ist natürlich, dass nicht nur der Stoff der reizenden Substanz einen Einfluss auf die Reaction der Gewebstheile ausübt, sondern auch die Zeit, während welcher der Reiz geschieht. Schlägt sich mit einem Male wie bei Infarcten die embolisirte Masse an einem Theile der Lunge nieder, so kann bei plötzlichem Erstarren der vorher dehnbaren Gewebe ein letzter Bewegungsversuch eine Fragmentirung der elastischen Fasern wohl hervorbringen; geschieht dagegen die Ausscheidung des Kalkes allmählich gleichmässig in der ganzen Lunge, so ist wohl eher an eine chemische Veränderung der elastischen Substanz zu denken, als an eine physikalische. Scharfe Grenzen sind jedoch zwischen den beiden Arten der Veränderungen der Elastica nicht zu ziehen, neben der einen ist auch immer etwas von der anderen Art zu finden.

Ob endlich die Lungen zur Fragmentbildung noch vorher besonders arrodirt sein müssen, etwa durch Staub-Inhalationen, ist vielleicht in positivem Sinne zu beantworten. Im ersten Fall mag der Thon, im zweiten die Metalltheilchen in dieser Weise eingewirkt haben, in dem oben erwähnten Fall von Kockel war ein 33jähriger Instrumentenmacher, ohne weitere Angabe, welcher Art seine Beschäftigung war, Träger der Affection. Auch die chemische Differenz der Staubsorten ist möglicher Weise nicht ohne Einfluss auf die Neigung der elastischen Fasern, in dem einen Falle mehr Fragmente zu bilden, im andern mehr zu verschwinden. Nur wiederholte häufigere Beobachtungen vermögen hier Aufklärung zu bringen.

Im Ganzen lässt sich aus dem bisher vorliegenden Material nur so viel sagen: Zur Entstehung der Fragmentation der elastischen Fasern sind folgende Momente nöthig:

1. Das Organ, in welchem die Fragmentation sich bildet, muss stetig in Bewegung sein, wie die Lungen: keine Fragmentation in der verkalkten Aorta.

2. die Zusammensetzung des Blutes muss wesentlich verändert sein, wie bei Knochen-Metastasen medullärer Tumoren: Fragmentbildung in Stauungslungen noch zweifelhaft.

3. Die Ausscheidung von Salzen muss so nahe bei den elastischen Fasern erfolgen, dass beim Erstarren und Niederschlagen des festen Kalkes die Fasern unmittelbar berührt werden: nur in verkalkten Septen und Gefässen wurde die Fragmentation gefunden, nicht in den dazwischen liegenden unverkalkten Lungentheilen.

4. Mit einer Embolie-ähnlichen Schnelligkeit und Plötzlichkeit müssen die fraglichen Theile betroffen werden.

Event. 5. Vorherige Schädigung der Theile durch Staubinhalation.

Unter solchen Voraussetzungen wird man in Zukunft die Fragmentation der elastischen Fasern zu suchen haben; sie in jedem Falle zu finden, darf trotz der geringen Zahl der bisherigen Beobachtungen wohl erwartet werden.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel XII.

Fig. 1. Vergrösserung 250 Mal. Leitz Zeichenapparat. Schnitt aus der Lunge von Fall I. Weigert'sche Elastica-Färbung. Man sieht überall in den Alveolar-Scheidewänden, sowie oben links auch im interstitiellen Gewebe die Fragmente der indigoblauen (elastischen) Fasern von verschiedener Stärke. Bei a: Infractionen der Alveolarwand. Nachfärbung mit Lithion-Carmin.

Figg. 2—4. Einzelne Fasern aus Schnitten von Fall IV. Dieselbe Färbung. Vergrösserung 300 Mal.

Fig. 2. Continuirlich verlaufende Fasern, oben an den scharfen Biegungsstellen zwei Einbrüche.

Fig. 3. Von Kalkpartikeln durchsetzte, im Schwinden begriffene Faser.

Fig. 4. Fragmentirte Faser in ununterbrochenem Septum.

# XXVI.

## Das maligne Adenom.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Berlin.)

Von

Dr. med. F. Selberg,

Volontärarzt der Chirurgischen Universitäts-Klinik zu Greifswald.

(Hierzu Tafel XIII.)

Die Anregung zu dieser Arbeit gab mir einerseits die Thatsache, dass eine Anzahl Präparate, durch Operation oder Section gewonnen, sich bei mikroskopischer Untersuchung als reine Adenome erwiesen, obwohl klinisch alle Kennzeichen des Carcinoms vorlagen; andererseits schien durch die Divergenz der Ansichten verschiedener Autoren gerade bezüglich dieses Punktes der Geschwulstlehre (vgl. besonders die Eintheilung und die reichlich vorhandene Nomenclatur: Adenocarcinoma, Carcinoma adenomatosum, Adenoma destruens seu malignum) eine erneute Besprechung mit Benutzung eines etwas reichlicheren Materials durchaus gerechtfertigt.

Wenn wir die Geschichte des malignen Adenoms verfolgen, so sehen wir, dass sich allmählich von dem allgemeinen Begriffe des Carcinoms eine Unterabtheilung abgeschieden hat, zu welcher bei der zunehmenden Untersuchung der Curettements und exstirpirten Teile immer mehr Autoren Beiträge liefern. Da vor allem das maligne Adenom des Uterus speciell hervortritt und wohl die umfangreichste Literatur besitzt, werde ich mich zunächst nur mit diesem beschäftigen, um so mehr, als die jüngst erschienene Arbeit von Kaufmann[1]), die nur auf das Adenom der Cervix sich bezieht, den Begriff des „malignen Adenoms“ vollständig zu beseitigen unternimmt.

Zuerst wird, wie ich wenigstens gefunden habe, das maligne Adenom des Uterus erwähnt von Gusserow[2]) „über Sarcome

[1]) Untersuchungen über das sogenannte Adenoma malignum, speciell dasjenige der Cervix u. s. w. Dieses Archiv 154. Bd. Heft I.

[2]) Archiv f. Gynaecol. Bd. I. S. 246, Fall 3. 1870.

des Uterus", wo er unter anderen, nicht als Carcinom zu bezeichnenden Geschwülsten einen Fall erwähnt, bei dem Eberth aus dem mikroskopischen Befunde die Diagnose auf „Adenoma malignum corporis uteri" stellte.

1875 erschien die Arbeit von R. Olshausen[1]), „Ueber chronische hyperplasirende Endometritis des Corpus uteri", in der er die betr. Erkrankung anatomisch-klinisch charakterisirt und, ohne auf das Adenom selbst einzugehen, doch die zukünftige Abgrenzung dieses Gebietes erleichterte. 1877 wurde die grundlegende Arbeit von Schröder[2]) „Das Adenom des Uterus" veröffentlicht. An der Hand einiger selbst beobachteter Fälle beschreibt er a. das Adenoma diffusum als diffuse Schleimhautwucherung mit stärkerer Betheiligung der Drüsen (i. e. als Olshausen sie bei der Endometritis fungosa bespricht) b. Polypen, die im Wesentlichen aus normalen und cystisch degenerirten Drüsen bestehen, — das Adenoma polyposum. Ich führe kurz zwei Stellen aus seiner Arbeit an, welche für seine Auffassung des Adenoms bezeichnend sind.

1. Fall von Adenoma diffusum.

Die entfernten Geschwulstmassen zeigten eine so eigenthümliche alveoläre Structur, dass Zenker sie nach den ersten Durchschnitten für Carcinom erklärte. Es fanden sich nehmlich zahlreiche, wenn auch dünne Alveolen, die mit Cylinderepithel ausgekleidet waren. Das bindegewebige Gerüst von ihnen war sehr sparsam, sodass fast Alveole an Alveole grenzte. (Vgl. auch Gebhards Patholog. Anatomie, Abbildung 85). Erst nach genauerer Untersuchung erklärte Zenker die Geschwulst für entschieden nicht carcinomatös, sondern als eine Drüsen-Neubildung.

Bei einem Falle von Adenoma polyposum berichtet er:

Der Stiel, der sich im Innern der Geschwulst baumartig verzweigt, wird von Uterus-Substanz (Bindegewebe und glatten Muskelfasern) gebildet, der übrige Theil besteht aus Uterindrüsen, aus denen sich alle Uebergänge vom Normalen bis zur Bildung grosser Cysten verfolgen lassen, und sehr kernreichem, gereiztem Bindegewebe.

Im selben Jahre demonstrirt Veit[3]) eine Geschwulst, welche eine Mischform von Carcinom und Adenom zu sein scheint.

[1]) Archiv f. Gynaecol. Bd. 8. S. 96. 1875.
[2]) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 1. S. 189. 1877.
[3]) Gesellchaft f. Geb. u. Gyn. am 13. Februar 1877.

1884 theilt Schatz[1]) einen Fall von „Fibroadenoma cysticum diffusum et polyposum corporis et colli uteri“ mit.

Wyder[2]) stellte (1887) folgende Kriterien auf:

1. Die Drüsenwucherung ist eine durchaus typische. Solide Schläuche sind durchaus nirgends zu sehen, die Cylinderepithel-Auskleidung besteht in einfacher Schicht.

2. Zwischen den Drüsenschläuchen liegt noch eine gewisse Menge unveränderten Interglandulargewebes.

3. Die Drüsen sind scharf von der Musculatur abgegrenzt, zeigen keine Tendenz in diese einzudringen und dieselbe zum Schwunde zu bringen.

Livius Fürst[3]) beschrieb (1888) einen Fall, welcher ein Adenocarcinom mit cystischer Degeneration gewesen sein dürfte.

Eine zusammenfassende Besprechung erfuhr das Adenoma uteri in dem Vortrage von Carl Ruge[4]) auf dem zweiten Gynaekologen-Congress zu Halle „Ueber Adenom des Uterus, die benignen und malignen Formen desselben.“ Ruge schlug vor, die ersteren Endometritis glandularis hyperplastica, die letzteren aber einfach Carcinom zu nennen.

Im Weiteren beschäftigen sich mit dem Adenom Löhlein[5]), Abel und Landau[6]), ferner Dührssen[7]) und Bröse[8]) durch Demonstrationen. Kurz darauf sprach Carl Ruge[9]) wieder über „Adenoma malignum uteri und die verschiedenen Formen desselben.“ Er definirte dasselbe als einen Drüsenkrebs (Carcinoma glandulare), der sich durch die Gestalt der epithelialen Elemente wie durch den eigenartigen Aufbau derselben charakterisire. Statt der Polymorphie der Krebszellen findet man beim Adenoma malignum nur cylindrisches Epithel, welches eine fast gleichmässig dicke Lage, ein einschichtiges Stratum bildet.

[1]) Archiv f. Gyn. 22. Bd. S. 456.
[2]) Tafel f. d. gynaecologischen Unterricht 1887.
[3]) Ueber suspectes und malignes Cervix-Adenom. Zeitschr. f. Geb. u. 14. Bd. S. 352.
[4]) Centralbl. für Gyn. 1888, Nr. 26. S. 420.
[5]) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 17. Bd. S. 330.
[6]) Archiv f. Gyn. Bd. 34. S. 165.
[7]) Charité-Annalen 16. Jahrg. 1891. S. 513.
[8]) Verhandl. der Gesellsch. f. Geb. u. Gyn. am 8. Juni 1894.
[9]) Ebenda am 23. November 1894.

In der Discussion erklärte Winter, dass er in dem sog. malignen Adenom eine wohlcharakterisirte, sowohl gegen die benignen Schleimhaut-Erkrankungen, als auch gegen das gewöhnliche Carcinom abgrenzbare Erkrankung sehe, dennoch glaube er, es zu den richtigen Carcinomen rechnen zu sollen. Im klinischen Verlauf gleiche das Adenoma malignum vollständig dem Carcinom; es zerstöre den Uterus total, mache Metastasen, nach der Exstirpation Recidive und führe in derselben Weise, wie jenes, zum Exitus lethalis. Einen klinischen Unterschied zwischen beiden gebe es nicht. Winter betonte zugleich die häufigen Uebergänge zum Carcinom und schlug vor, das Adenom als eine gutartige Erkrankung zu definiren, für das Adenoma malignum dagegen die Bezeichnung Adenocarcinoma zu gebrauchen. Dagegen will Veit vorläufig den Namen „malignes Adenom" nicht aufgeben. „Warum sollen wir histologisch erkannte Charaktere, die eine verschiedene Nomenclatur schon haben, nicht weiter getrennt lassen?" Aehnlich spricht sich Gebhard[1]) aus. Ich erwähne ferner Williams[2]) und Sänger[3]). Letzterer sagt: Diese, von dem alveolären Cylinderepithel-Carcinom der Cervix scharf zu unterscheidende, seltene Geschwulstform ist im Wesentlichen ausgezeichnet durch völliges Fehlen geschlossener Krebs-Nester und -Zapfen.

Ich verweise ausserdem auf die Arbeiten von Gessner[4]), Knauss und Camerer[5]) (nach Abtragung eines Cervixpolypen entwickelt sich ein malignes Adenom der Cervix) Smith[6]), Meyer[7]), Klein[8]), Kruckenberg[9]), Florenzo d' Erchia[10]),

[1]) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 33. 1895. Ueber das maligne Adenom der Cervixdrüsen.

[2]) On the morphology of uterine cancer. British Gynaecol. Journ. Februar 1896.

[3]) Ueber Adenoma cervicis malignum. Centralbl. für Gyn. Nr. 45. S. 1454.

[4]) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 34. Bd. S. 70.

[5]) Ebenda S. 446.

[6]) Lancet vom 1. August 1896. p. 311.

[7]) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 37. S. 327.

[8]) Ueber malignes Cervix-Adenom, Inaug.-Diss. München 1897.

[9]) Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 5. Heft 2. S. 138.

[10]) Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 38. Bd. S. 417.

Zweifelhafte Bilder entstehen da, wo solche Polypen schräg getroffen sind. Hier kann leicht eine Mehrschichtigkeit des Epithels vorgetäuscht werden. Dicht neben den oben beschriebenen Räumen sind vereinzelte, scheinbar solide Epithelzapfen sichtbar, welche sich aber durch genaue Vergleichung mit den umliegenden Hohlräumen einwandsfrei so erklären lassen, dass der Schnitt parallel zur Membrana propria als Tangentialschnitt die Basis des Drüsenepithels getroffen hat, (sozusagen die Cysten tangential angeschnitten hat).

Aus dem makroskopischen Befund ist nur anzuführen, dass die Geschwulstmassen das kleine Becken ausgefüllt hatten, dass grosse Metastasen der Lymphdrüsen bestanden und dass an der Portio ausgedehnte Ulceration eingetreten war. —

Fall 2. Ich lasse einen Fall folgen, den ich auf der I. med. Klinik der Charité beobachtet habe.

Frau D., 48 Jahre alt, wurde vom 27. Mai bis 10. August 1898 in der Charité behandelt.

Status vom Mai 1898. Pat. ist eine magere, anämische Frau, hat zwei Partus, keinen Abortus durchgemacht. Menopause seit 1890. Seit ¾ Jahren bemerkte Pat. weissen Ausfluss, seit ½ Jahr schwache Blutung. Der Ausfluss ist angeblich geruchlos. Auf der gynäkologischen Station, auf der Pat. zuerst lag, wurde ein inoperabler Uteruskrebs diagnosticirt und Pat. auf die innere Klinik verlegt.

Gynäkologischer Befund: Die Portio ist in eine knollige, ulcerirende, bei Berührung leicht blutende Masse verwandelt, der Uterus durch Tumormassen fixirt, die das kleine Becken zum Theil ausgefüllt haben. Schleimigblutiger Ausfluss. Beginnende Kachexie. Da die Schmerzen und Blutungen bei Bettruhe allmählig verschwanden, verliess Pat. das Hospital; Im October stellte sie sich wieder in der gynäkologischen Poliklinik vor, wo Herr Privatdocent Dr. Strassmann Stückchen der Neubildung excidirte und mir freundlichst überliess.

Mikroskopische Untersuchung. Die Schnitte zeigen neben reinem Gerinnsel eine Anzahl kleiner Gewebsstückchen, die mit Blut theils umgeben, theils durchsetzt sind, so dass die sehr hinfälligen Bröckel nur durch die Coagula zusammengehalten werden. Die Gewebstückchen selbst bestehen theils aus einer Anhäufung von einkernigen Rundzellen, welche ohne eine scharfe Grenze in die Blutgerinnsel übergehen, theils aus der weniger zellreichen fibromusculären Schicht, welche den Rest der Cervix darstellt. An die beschriebenen Theile schliesst sich, häufig durch Blutungen getrennt, eine Menge von regellos verlaufenden Drüsenschläuchen an, die man am besten als regenwurmknäulartig bezeichnet. Während diese Drüsengänge an vielen Stellen mit minimaler Zwischensubstanz nur aus Drüsengewebe bestehen, bildet an anderen Stellen reichliches fibromusculäres Gewebe den Grundstock der dendritischen Verästelungen, deren Gesammt-Oberfläche mit Cylinderepithel bekleidet ist, wie es sonst den Cervixdrüsen

eigenthümlich ist; dieses Epithel ist deutlich einschichtig, die Kerne stehen basal, sind tiefblau gefärbt, über ihnen befindet sich der helllroth gefärbte Zellleib. Solide Nester finden sich nirgends, überall ist der drüsige Charakter streng gewahrt, Mehrschichtigkeit des Epithels ist nicht nachzuweisen.

Ich möchte an dieser Stelle erwähnen, dass ich eine grössere Anzahl von Präparaten von Adeno-Carcinom des Uterus und von Endometritis glandularis untersucht habe, um das maligne Adenom mit Sicherheit abgrenzen zu können. Auch sogenannte gutartige Adenome, z. B. des Magens, der Talgdrüsen, sind mir unter der Anzahl untersuchter Tumoren mehrfach vorgekommen. Ich übergehe die Mischformen mit Krebs sowohl, wie die einfachen Schleimhaut-Hyperplasien, und will jetzt noch einige unzweifelhaft reine Adenome des Corpus uteri beschreiben, die ausgeprägten malignen Charakter tragen.

Den ersten Fall verdanke ich Herrn Collegen Dr. Heinemann, die übrigen der A. Martin'schen Privatklinik in Berlin.

3. Fall: Frau mit Corpus-Adenom (Nr. 505 und 508).

Befund: Uterus, mit mehreren Myomen durchsetzt, ist nach rechts verzogen; Curettement des Corpus uteri fördert bröckliche Massen heraus, die untersucht das Bild des Adenoma malignum ergeben und sich vom vorigen Fall nicht wesentlich unterscheiden.

Diagnose: Adenoma malignum corporis uteri.

Vorgeschlagene Therapie: Total-Exstirpation per laparatomiam. Bei der Eröffnung der Bauchhöhle finden sich bereits zahlreiche Knoten auf dem Peritonaeum, von denen eine Probe entfernt wird. Schluss der Wunde. Ueber den Verlauf konnte ich infolge äusserer Verhältnisse nichts weiteres erfahren, jedoch dürfte Pat. zweifellos indess zu Grunde gegangen sein.

Die von mir untersuchte Metastase zeigte folgenden Bau (Abbild. 1): Von einem fibromusculären Gerüst theilen sich eine grosse Anzahl dünner Zweige ab, deren Aussenseite völlig mit Drüsen besetzt ist. Diese Drüsen tragen sämmtlich ein einwandfreies einschichtiges, hohes Cylinderepithel, und haben sämmtlich Lumina. Die Verzweigungen des Gerüstes hängen wie ein Maschenwerk zusammen, dessen Hohlräume mit den besagten Drüsen ausgekleidet sind (siehe Abbildung 1a).

Da der mikroskopische Befund der Metastase sich mit dem des Curettements völlig deckt, so kann man wohl nicht umhin, dieselbe als ächte Metastase aufzufassen. In der Literatur sind Metastasen des malignen Adenoms nur wenig aufgeführt; für die Fähigkeit dieser Geschwulst, Metastasen von typischem Bau zu bilden, scheint mir der vorliegende Fall völlig beweisend zu sein.

Ich möchte nicht versäumen, hinzuzufügen, dass sich bei genauester Durchsicht der Präparate dieses Falles ganz vereinzelt Stellen gefunden haben, welche sich vielleicht als krebsig bezeichnen liessen; die Auffassung dieser Geschwulst im Ganzen dürfte dadurch nicht geändert werden.

Fall 4: Frau G. Adenoma malignum corporis; exstirpirter Uterus.

Befund: Präparate aus drei Stellen des Corpus-Inneren entnommen, zeigen schon makroskopisch und bei schwacher Vergrösserung einen ausgesprochen drüsigen Bau, so dass mehrere Gesichtsfelder neben einander nur mit Drüsen ausgefüllt erscheinen. Diese selbst sind in allen denkbaren Anordnungen zwischen den fibromusculären Zügen gruppirt: bald taucht ein vereinzelter Gang auf, bald dringen sie in geschlossener Masse von der Corpushöhle ins Innere ein; bald sind sie regenwurmknäulartig in einander verfilzt, bald umschliessen sie in cystischer Degeneration sehr grosse Hohlräume, in denen sie sich papillär oder polypös ins Innere verzweigen.

Alle diese Schläuche, die man nur als Drüsen auffassen kann, zeigen mehrere gemeinsame Eigenschaften; sie besitzen ein deutliches Lumen, das bei vielen eine geringe Menge Secret enthält, nicht etwa die Degenerations-Producte von Zellen, welche ursprünglich den Raum ausgefüllt haben könnten; bei allen besteht der Epithel-Besatz aus einschichtigem Cylinderepithel, das sehr hoch und schmal ist und einen länglich runden, basalen Kern trägt. Die Abgrenzung an der Basis des Epithels, (da, wo zwei Drüsenschläuche dos-à-dos aneinander stossen) erfolgt durch eine schmale, streifige Schicht, in welche lange dünne Kerne eingestreut sind. Drittens dringen alle Drüsen schrankenlos in die Muscularis ein, und zwar in einer Tiefe und Ausdehnung, wie wir sie niemals bei einer hyperplastischen Endometritis antreffen. Dieser Umstand dürfte dabei zweifellos als ein Zeichen malignen Charakters in Anspruch genommen werden. —

Fall 5: Ein weiterer Fall von Corpus-Adenom unterscheidet sich so wenig von dem eben beschriebenen, dass ich ihn, um Wiederholungen zu vermeiden, nur anführe.

Die beschriebenen Präparate weisen alle denselben Typus einer excessiven Drüsen-Wucherung auf, welche ohne Weiteres als neu gebildete Geschwulst aufzufassen ist. Diese Geschwulst

ahmt nicht etwa, wie die sogenannten Drüsenkrebse, drüsigen Bau nur nach, sondern sie besteht selbst ausschliesslich aus massenhaft neugebildeten Drüsen. Dieselben sind theils in dem Stroma des Uterus mehr oder minder dicht angeordnet, theils haben sie eine solche Mächtigkeit erreicht, dass sie völlig überwiegen. Dies sind, obwohl die dadurch erzeugten Bilder höchst verschiedenartig ausfallen müssen, nur graduelle Unterschiede; zu betonen ist aber, dass wir an allen Stellen, wo exacte Quer- oder Längsschnitte vorliegen, die Drüsen mit einem einschichtigen Cylinderepithel ausgekleidet finden. Dieses Epithel ist ein wenig höher oder niedriger, aber, wie noch einmal hervorgehoben sein mag, an allen einwandfreien Stellen deutlich als einschichtig zu erkennen und dabei von grosser Gleichmässigkeit und Regelmässigkeit, gegenüber der Polymorphie der Krebszellen. Ausserdem ist durchgängig zu beobachten, dass sämmtliche Drüsenlumina hohl, nicht mit Zellen ausgefüllt sind. Im Lumen liegt höchstens Detritus oder Schleim, so dass die Drüsenfunction, entsprechend dem histologischen Bilde, offenbar noch erhalten war.

Was die Richtung der Drüsen-Wucherung betrifft, so ist dieselbe nicht etwa auf die Schleimhaut der Cervix- oder Corpushöhle beschränkt, sondern sie greift weit in die Muscularis hinein, dieselbe nicht verdrängend, sondern durchsetzend und zerstörend. Mögen auch unter normalen Verhältnissen die Uterindrüsen in die Muscularis hinein reichen, so trifft dies doch nur bis zu einer gewissen Tiefe zu, und die Muscularisschicht, in welcher noch Drüsen vorkommen können, ist sehr schmal und leicht von der übrigen Parenchymschicht zu trennen. Hier aber ist die ganze Cervixwand (beziehungsweise die Corpuswand) von Drüsen völlig durchwachsen; und zwar senken sie sich nicht als Schläuche von der Oberfläche zur Tiefe herab, sondern mitten im Gewebe erscheinen Nester, die aus Drüsen bestehen in allen Stadien der Entwickelung. Dass es jedoch häufig sehr schwierig sein kann, ein malignes Adenom von einer glandulären Endometritis zu unterscheiden, hebt Gebhard[1]) mit Recht hervor.

[1]) Path. Anatomie der weiblichen Sexualorgane. S. 162.

Was den Fall Kaufmann's anbelangt, so ist derselbe natürlich kein malignes Adenom, vielmehr ein Carcinom oder ein Adenocarcinom; dieser Fall also, auf Grund dessen er die Bezeichnung malignes Adenom verwirft, gehört nach meiner Meinung gar nicht zur Gruppe der eigentlichen malignen Adenome. Das scheint mir daraus hervorzugehen, dass Kaufmann die Pleomorphie der Krebszellen betont, dass er Mehrschichtigkeit des Epithel-Besatzes beobachtet und das Vorkommen von soliden Zapfen constatirt. Da ich den Namen Adenom nur für eine wirklich drüsige Neubildung (Drüsen mit Lumen und einschichtiger Epithel-Auskleidung) gebrauchen möchte, ist der Fall Kaufmann's als Adenocarcinom zu bezeichnen, mag man nun annehmen, ein Adenom sei carcinomatös entartet (durch Ausfüllen der Drüsengänge, Mehrschichtung des Epithels), oder die Geschwulst sei von vornherein ein wirkliches Carcinom gewesen und habe nur drüsenähnlichen Bau angenommen, (das heisst: die Krebs-Alveolen zeigen schmale, längliche, tubulöse Form, jedoch ohne Lumen und mit mehrschichtiger Epithel-Auskleidung).

Im Gegensatz hierzu möchte ich für meine Fälle, sowohl für die des Uterus, als auch für die folgenden allerdings die Bezeichnung als maligne Adenome beanspruchen; denn sie verdienen diesen Namen in der That; sie sind zweifellos wirkliche Adenome, ächte Drüsen-Neubildungen, wie aus der Beschreibung wohl hervorgeht, und sie zeigen malignen Charakter. Diese Malignität ist nicht zu bezweifeln; sie machen Metastasen, letztere stellt zwar Kaufmann in Abrede, aber Winter und Ruge betonen es ausdrücklich; auch mein Fall 3 beweist es einwandsfrei. Im Uebrigen ist die Metastasen-Bildung zur Malignität nicht absolut erforderlich, es gibt bekanntlich genug Krebse, die sehr spät oder auch gar nicht Metastasen machen. Die Ulceration, ebenfalls ein Zeichen malignen Charakters, ist wohl bei allen Fällen nachzuweisen, theils mikroskopisch, theils makroskopisch und klinisch; die Patienten werden ja meist durch die profusen Blutungen zum Arzt geführt, und diese Blutungen dürften wohl stets auf dem leichten Zerfall der oberflächlichen Geschwulstschichten beruhen. Sehr beweisend für die Malignität dieser Geschwulstform ist ferner die Art der localen Progression, das

Hineinwuchern in heterologes Gewebe, in diesem Falle in die fibromusculäre Schicht des Uterus oder in die Muscularis des Darmes, wie wir später sehen werden. Dieses Durchwachsen findet in ausgedehntem Maasse statt, es erscheinen mitten in anscheinend gesundem Gewebe kleine Drüsen-Inseln, die man als regionäre Metastasen bezeichnen könnte. Nach der Erfahrung, dass ein gutartiger Tumor die Gewebe nur verdrängt, während ein maligner sie durchwächst und zerstört, dürfte auch hier ein weiterer Beweis für die Malignität gegeben sein.

Dass Uebergänge vom malignen Adenom zum Carcinom häufig vorkommen, ist nach der gemeinsamen Genese vom Epithel leicht erklärlich; ähnliche Uebergänge werden aber bei allen Geschwülsten beobachtet. „Da, wo die Specialisten eine eigene anatomische Sprache geschaffen haben, sind sie durch das Bedürfniss dazu getrieben worden“ [1]); wenn die Gynäkologen nun den Begriff des Adenoma malignum als etwas vom Carcinom zu Trennendes beibehalten wollen, so erscheint mir nach den oben angeführten Thatsachen kein Grund dagegen zu sprechen. Soll jetzt wieder das Carcinom zum Adenom gerechnet werden, so entspricht dies nicht der erreichten verfeinerten mikroskopischen Erkenntniss.

Da der Name Drüsenkrebs es stets unklar lässt, ob ein Krebs von Drüsen ausgegangen ist, oder ob er drüsig gebaut ist, würde ich für die Nomenclatur Folgendes vorschlagen: Für die beschriebenen Fälle von reiner Drüsenwucherung Adenoma malignum, für Mischformen mit Carcinom Adeno-Carcinoma oder Carcinoma adenomatosum (mit Ausfüllung der Alveolen, Mehrschichtung des Epithels), für Krebse von drüsiger Anordnung Carcinoma glandulare.

Ich folge darin der Eintheilung, welche Gebhard in seinem Buche, S. 158 ff. gegeben hat.

Im nächsten Theile der Arbeit will ich versuchen, zu zeigen, dass das maligne Adenom nicht bloss am Uterus vorkommt, sondern auch für einige andere Organe den Nachweis zu führen, dass dieselben eine maligne Neubildung von rein drüsigem Bau

[1]) Die anatomische Nomenclatur, Nomina anatomica, p. 20.

hervorbringen können, welche sich vom Carcinom durchaus scheiden lässt.

Zuerst wende ich mich zu einigen Tumoren des Darmes, der durch seinen reichlichen Inhalt an Drüsen eine besondere Neigung zu drüsiger Neubildung zeigt. Ich beginne mit einem Tumor des Rectum.

(Fall 6.) Rectum-Tumor, extirpirt 19. October 1898 durch Herrn Dr. Hadra. Klinische Diagnose: Carcinom. Präparat No. 423.

Das Object besteht aus einem etwa handgrossen, resecirten Darmstück, das von maligner Neubildung durchsetzt erscheint. Die Oberfläche ist ulcerirt, das Darmrohr in eine starre Masse verwandelt. Auf der Schleimhaut der Oberfläche sitzen mehrere sehr dünn gestielte Polypen auf, die sich reichlich verästeln; ihre knopfförmigen Enden sind gut linsengross. Die Untersuchung der Polypen und der Geschwulstmasse wird gesondert vorgenommen. Die der Polypen ergiebt:

Der Grundstock wird von einem sparsamen fibromusculären Gewebe gebildet, das reichlich Gefässe enthält und in einzelnen Partien schleimig entartet ist. An manchen Stellen entspricht die Oberfläche noch ungefähr der des normalen Darmes, als ob die Schleimhaut nur in das Lumen vorgestülpt wäre. Der Drüsenbelag ist mässig hoch, regelmässig angeordnet, in der Tiefe sitzen grosse Lymphfollikel. Bei näherer Betrachtung finden wir aber wesentliche Abweichungen von einem gewöhnlichen Polypen. Erstens ist der Drüsenbesatz der Polypen-Oberfläche in excessiver Weise gesteigert. Die Länge der einzelnen Drüsenschläuche beträgt, wie ein Vergleich mit dem Schnitte eines makroskopisch nicht veränderten Rectums ergiebt, mehr wie das Doppelte des Normalen. Dabei erstreckt sich die Proliferation nicht bloss auf das Längenwachsthum, auch das Drüsenlumen ist erweitert, die Grösse der einzelnen Zellen so gesteigert, wie man es bei andern Drüsen kaum findet. Der Zellleib ist sehr verlängert, die Kerne sitzen ganz basal, stehen in gleicher Höhe in völliger Regelmässigkeit neben einander, die Zellen selbst sind in grosser Anzahl zu Becherzellen verändert, das Lumen enthält meistens einen fädig-körnigen Inhalt (Schleim), ist aber stets bei den kleinsten Drüsen deutlich als solches zu erkennen und niemals durch solide Zapfen ausgefüllt. Bei anderen, freier in das Darmlumen hineinragenden Polypentheilen besteht der ganze Querschnitt nur aus Drüsenmasse; während einzelne Drüsenpartien genau in Kreisform angeordnet sind, hört bei anderen jede Regelmässigkeit auf. Die Gestalt wird übermässig gedehnt, oder es finden sich abnorm grosse Cysten mit Schleim gefüllt. Der fibröse Grundstock ist reichlich mit Blutgefässen durchsetzt, tritt aber gegen das Drüsengewebe völlig zurück (Adenoma papillare).

Das aus dem Rectum resecirte Stück wird senkrecht zur Oberfläche der Schleimhaut geschnitten. Seine Verdickung beruht theils auf der Stärke des Epithel-Besatzes, der etwa 1 mm am gehärteten Präparat beträgt, theils

auf der Infiltration der Submucosa und der Muscularis mit drüsiger Neubildung. Indessen ist auch die Muscularis in ihren nicht infiltrirten Partien erheblich hypertrophirt. Die Drüsenschicht selbst ist stark gewuchert. In den durch die Faltung der Schleimhaut bedingten Buchten und Taschen behält der Drüsenbesatz theilweise seine ursprüngliche Höhe bei; häufig ist aber die Wucherung derart, dass der Boden dieser Recessus völlig mit Drüsen-Neubildung ausgefüllt ist. Während die Drüsenschläuche der Schleimhaut senkrecht getroffen sind, überwiegen hier die Querschnitte. Aber auch auf der Höhe der Papillen zeigt die Drüsenschicht mannigfache Abweichungen. Neben der normalen Anordnung in parallelen Reihen mit geraden Schläuchen finden wir bei andern eine mehrfache Gabelung gegen den Fundus hin, ferner ab und zu eine korkzieherartige Windung und häufig eine cystische Erweiterung, die nicht immer den ganzen Schlauch, sondern oft den oberen oder unteren Theil für sich allein betrifft. Die Drüsen selbst bestehen aus einschichtigem, hohem Cylinderepithel: die Kerne sind lang und schmal, der Zellleib ist gross, das Stroma zwischen den Drüsen kleinzellig infiltrirt. Diese Infiltration durchsetzt noch die Muscularis mucosae; grosse Lymphknoten sitzen theils unter und zwischen den Drüsen, theils erstrecken sie sich in geringerer Dicke, aber grösserer Ausdehnung unter der Drüsenschicht hin.

In der Submucosa, die mit grossen Gefässen reichlich versehen ist, finden wir eine grössere Anzahl von Zellhaufen, die bei stärkster Vergrösserung sich als kleine Drüsengänge erweisen. Viel reichlicher tritt die Durchsetzung mit drüsiger Neubildung in der Muscularis auf, wo dieselbe in Nestern von verschiedener Grösse zusammenliegt. Das Epithel der Schläuche ist einschichtig und nicht wesentlich von dem der Schleimhaut verschieden; das Lumen ist deutlich sichtbar und leer. Dass die Drüsen-Wucherung von der Oberfläche ausgeht, lässt sich an den Präparaten dieses Falles nicht bestimmt beweisen, da sich die Drüsen durch die Muscularis mucosae hindurch nicht continuirlich verfolgen lassen. Das folgende Präparat zeigt jedoch diesen Zusammenhang mit voller Deutlichkeit.

Fall 7. Das folgende Präparat (Rectum-Tumor, exstirpirt 22. December 1896) verdanke ich der Güte des Herrn Professor Rinne. Es unterscheidet sich von dem eben beschriebenen nur in unwesentlichen Punkten. Die Drüsen-Wucherung der Oberfläche ist noch ausgeprägter, auch ist die Durchsetzung der Muscularis stärker; der streng drüsige Charakter der Neubildung ist überall gewahrt. Die Drüsenpartien an der Oberfläche und in der Tiefe sind nur noch durch schmale Stromazüge von einander getrennt. Die letzteren tragen einschichtiges, hohes Cylinderepithel, haben ein offenes Lumen, und unterscheiden sich wenig von den oben beschriebenen malignen Adenomen des Uterus.

Fall 8. Drittens erwähne ich noch einen Tumor der Flexura sigmoides (exstirpirt 27. Juni 1896). Die Schnitte zeigen denselben Bau, wie die beiden oben beschriebenen Tumoren des Rectums; die Drüsen-Wucherung hat die Muscularis auf grössere Strecken hin zerstört, so dass nur noch spärliche Reste erhalten sind. Dagegen gelingt es, das Hineinwuchern des Oberflächen-Epithels in die Tiefe einwandsfrei zu verfolgen. indem ein directer Uebergang mehrfach zu beobachten ist.

Von den beschriebenen Rectum-Präparaten bietet insbesondere das erste in seiner dreifachen Combination von warzenförmigen Excrescencen, wirklicher Polypen-Bildung und malignem Adenom so viel Eigenartiges, dass ich es hier an der Hand ähnlicher Fälle aus der Literatur näher besprechen muss. Leider fehlt mir bei den exstirpirten Stücken die Kenntniss des Zustandes der übrigen Darmabschnitte.

Was zuerst die Polyposis des Darmes anbelangt, so ist dieselbe von Anatomen und Chirurgen oft beschrieben worden. Man spricht bekanntlich von Polyposis erst, wenn grössere Abschnitte des Darm-Inneren mit polypösen Bildungen übersät sind. Und zwar gehört zu dem Begriff der Polypen, wie er von den Autoren aufgefasst wird, das Vorhandensein einer den Mutterboden nur mit einem dünnen Stiel aufsitzenden, am Ende kolbig werdenden Neubildung, während bei der dendritischen Theilung die Aeste sich distal verjüngen. Gewöhnlich tragen die Polypen allseitig das Epithel des Mutterbodens, und im Innern des Stieles Binde- oder Schleimgewebe mit reichlichen Blutgefässen. Das Verhältniss des Drüsenbesatzes zum fibrösen Grundstock kann in weiten Grenzen variiren. Die Bildung von Polypen bevorzugt bestimmte Schleimhäute und zwar das Innere des Uterus, den Nasen-Rachenraum, den Larynx und den Darmtractus von der Cardia bis zum Anus. Auf polypenähnliche Bildungen der äusseren Haut und der Urethra gehe ich hier nicht weiter ein.

Die Aufmerksamkeit der Untersucher ist nun von jeher durch die Frage erregt worden, ob ein exstirpirter Polyp gutartig oder bösartig ist, und damit durch die Frage, welcher Zusammenhang zwischen den als sicher gutartig erklärten Polypen und der malignen Neubildung besteht. Hierzu kamen die Schwierig-

keit, einen Polypen radical zu operiren, und die häufigen Recidive.

Die Beurtheilung der Polypen bereitet auch der pathologisch-anatomischen Untersuchung einige Schwierigkeit. Natürlich gibt es verschiedene Arten von Polypen. Zunächst ist es bekannt, dass man im Uterus, wie im Darm einzelne findet, die sehr lange bestehen können, niemals Erscheinungen machen und als zufälliger Nebenbefund bei der Section entdeckt werden. Mikroskopisch zeigen diese Polypen neben dem bekannten Bau häufig Blutungen im Stroma, aber sonst wird nichts gefunden, was auf Malignität schliessen liesse.

An zweiter Stelle nenne ich die eigentliche Polyposis intestini. Der Darm ist in grösserer oder ganzer Ausdehnung mit massenhaften polypösen Bildungen übersät, die sich in allen Grössen abstufen. Bemerkenswerth ist, dass es für diese Erkrankung ausgesprochene Prädilections-Stellen zu geben scheint, nehmlich das Rectum, die Flexura sigmoides und die Flexuren des Colon, Stellen, die zugleich die Lieblingssitze der Carcinome sind. Diese Polypen werden mit zunehmender Grösse und Entfernung des Endtheils von der Ansatzstelle schlechter ernährt, den mechanischen Insulten der Kotballen mehr ausgesetzt, und dadurch zu Epithel-Verlusten, Nekrosen und Blutungen disponirt. Gerade die profusen Blutungen, verbunden mit übermässiger Schleimsecretion sind es, die in den beschriebenen Fällen zu chronischer Diarrhoe und schwerer Anaemie führen, welche schliesslich unter dem Bilde einer Krebs-Kachexie den Tod zur Folge hat. Ein anderer Ausgang ist der, dass die massenhaften Wucherungen zum Darmverschluss oder zur Invagination führen. Die Therapie steht einem derartigen Auftreten von Polypen ziemlich machtlos gegenüber, da eine radicale Exstirpation kaum möglich ist und das Wiederwachsen nicht verhindert werden kann. Mag auch der einzelne dieser Polypen histologisch gutartig erscheinen, so nähern doch die begleitenden Umstände (Multiplicität, Ulceration, Blutung u. s. w.) diese Bildungen bereits den malignen sehr an.

Als eine dritte Gruppe rechne ich einzelne Polypen, die makroskopisch einen mehr gutartigen Eindruck machen, um sich dann bei mikroskopischer Untersuchung oder im späteren

Verlauf als evident maligne zu erweisen. Gerade diese Fälle sind sehr genau beschrieben worden. Ich verweise auf die Fälle von Gessner[1]) (in carcinomatöser Umwandlung begriffener Polyp, der noch an keiner Stelle in die Musculatur eingedrungen war, und sich von dieser sogar durch eine Zone von Schleimhaut absetzte, die keine Spur von maligner Erkrankung erkennen liess), sowie die von Knauss und Camerer[2]) (es bestand zuerst ein haselnussgrosser, gestielter Polyp der Cervix, der abgetragen, aber, da er für harmlos galt, nicht weiter untersucht wurde. Nach einem Monat an der früheren Insertions-Stelle eine halbkugelige Neubildung etwa von der Grösse einer Haselnuss, welche, mit dem scharfen Löffel entfernt, ein sehr suspectes Aussehen aufwies. Mikroskopische Diagnose: Malignes Adenom der Cervix. Aetzung, Total-Exstirpation).

Als vierte Gruppe erwähne ich das gleichzeitige Vorkommen von Polyposis recti und malignem Adenom oder Carcinom.

Die erste ausführliche Beschreibung gab Hauser[3]) in seiner bekannten Monographie, in der er fünf Fälle von Combination des Darmkrebses und einen Fall von Magenkrebs mit polypösen Wucherungen beschreibt. Einen exquisiten Fall von Polyposis und Carcinoma recti theilt Bardenheuer[4]) mit. Fink's[5]) Dissertation (Polyposis mit zwei Beckentumoren) enthält keine vollständigen Angaben, Hauser[6]) untersuchte in einer andern Arbeit den Zusammenhang zwischen Polyposis und Carcinom genauer; er hält beide für getrennte Erkrankungen, muss aber doch einen gewissen Zusammenhang zugeben, schon wegen der häufigen Combination beider. Port[7]) beschreibt reine Adenom-Polypen nebst Cylinderzellen-Carcinom-Metastasen in Mesenterialdrüsen, Leber und Halsdrüsen. Einen klinisch und anatomisch

[1]) a. a. O.
[2]) a. a. O.
[3]) Das Cylinderepithel-Carcinom des Magens und des Dickdarms. Jena 1890.
[4]) Archiv f. Chirurg. 41. Bd. S. 886 (1891).
[5]) Multiple Adenome im Mastdarm als Ursache für Carcinom. Inaug.-Diss. Greifswald 1894.
[6]) Archiv f. klin. Medicin 55. Bd. S. 429 (1895).
[7]) Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. 42. Bd. S. 181.

gleich wichtigen Fall veröffentlichte Rotter[1]). Es bestanden Schleimhautpolypen im Mastdarm und warzige Erhebungen im ganzen Dickdarm. Nach einer vorausgegangenen Probe-Laparatomie wurde das Rectum exstirpirt, das stark verändert war. In der Wunde traten schnellwachsende Recidive auf, die dreimal ausgelöffelt wurden — und sich dann spontan zurückbildeten.

Die mikroskopische Untersuchung (von Professor Orth ausgeführt) ist von besonderem Werthe, weil sie mit Sicherheit die Existenz eines malignen Adenoms beweist. Ich wiederhole sie hier kurz: „Niemals wurden bei den öfter wiederholten genauen Untersuchungen Veränderungen gefunden, welche dem Adenocarcinom zustrebten, also Ausfüllung der Drüsenschläuche, Bildung von soliden Zellzapfen, Umwandelung der Cylinderzellen in unregelmässige Zellformen." „Aber in klinischer Beziehung erwies sich das Adenom als ein ächt maligner Tumor, indem er über die Grenzen der Schleimhaut in die Wand des Mastdarmes hinein und durch dieselbe hindurch in die hintere Scheidenwand wucherte, und später, nach der Exstirpation des erkrankten Darmabschnittes, indem von der hinteren Scheidenwand und seitlichen Beckenwand, also von einem bindegewebigen Boden, die adenomatösen Massen zu wiederholten Malen als schwere Recidive hinauswucherten."

Vorstehendes lässt über die Bezeichnung der Geschwulst als „malignes Adenom" wohl keinen Zweifel. Höchst auffallend ist das Zurückgehen der Recidive; ob dieses Nachlassen in der Malignität dadurch zu erklären ist, dass der primäre Sitz der Erkrankung exstirpirt wurde oder dadurch, dass sich histologisch noch keine carcinomatösen Veränderungen fanden, wage ich nicht zu entscheiden.

Um nochmals auf den oben beschriebenen Tumor des Rectums zurückzukommen, so zeigt derselbe mehrere Eigenthümlichkeiten. Er vereinigt das Vorkommen von grösseren gestielten Polypen mit der diffusen Polyposis der Autoren. Hauser sagt darüber: Die Schleimhautfalten sind auffallend steif und wie mit allerfeinsten Wärzchen besetzt. Ausserdem besteht neben der Polyposis eine ausgeprägte Geschwulst-Entwickelung in den tieferen Schichten,

[1]) Archiv f. Chirurg. 58. Bd. II. S. 357 (1899).

die ich aus nachher zu erörtenden Gründen als malignes Adenom bezeichnen will.

Die oft gestellte Frage, was bei diesen Veränderungen das primäre sei, kann ich nur, im Gegensatz zu Luschka[1]), der das Bindegewebe, und zu Schwab[2]), der eine Proliferation der Blutgefässe beschuldigt, mit Bardenheuer und anderen Autoren dahin beantworten, dass das Epithel zuerst zu erkranken anfängt. Das Bindegewebe ist gar nicht oder nur secundär verändert. Ebenso möchte ich auf Grund von Präparaten, welche den Zusammenhang der Schleimhaut-Wucherungen mit den tiefer liegenden Schläuchen klar legen, die Entstehung des malignen Adenoms von der Schleimhaut aus annehmen.

Einer genaueren Begründung bedarf noch die Diagnose: malignes Adenom. Ich bemerke zusammenfassend, dass eine Geschwulst-Entwickelung sowohl in der Schleimhaut, als auch in den tieferen Schichten der Muscularis gefunden wurde. Diese Geschwulst ist nirgends carcinomatös, sondern besteht aus hohlen Schläuchen, welche mit einschichtigem Cylinderepithel ausgekleidet sind. Es handelt sich also 1. zweifellos um eine rein drüsige Neubildung, d. h. eine solche, welche überall den Drüsentypus streng bewahrt hat; Uebergänge zum Carcinom fehlen. Eine solche Geschwulst bedarf eines eigenen Namens und darf nicht ohne Weiteres unter das Carcinom eingereiht werden. 2. Diese Geschwulst ist in allen vorliegenden Fällen zweifellos malign gewesen. Sie ist klinisch als Krebs diagnosticirt worden, aber auch der anatomische Befund lässt die Malignität deutlich erkennen. Dieselbe beruht a) in der schrankenlosen Wucherung, in der Bildung vielfach verzweigter unregelmässiger Drüsengänge. b) diese Drüsengänge beschränken sich nicht auf die Schleimhaut, sondern durchwachsen, ganz entsprechend anderen malignen Geschwülsten, Submucosa und Muscularis, und erzeugen, wie in den andern Fällen constatirt wurde, auch Metastasen von gleichem Bau, wie die Primärgeschwulst. Es erscheint somit auch für das Rectum hinreichend begründet, die Geschwulstart des malignen Adenoms als eine besondere, vom Carcinom zu trennende festzuhalten.

[1]) Dieses Archiv 20. Bd. S. 133 (1861).

[2]) Beiträge zur klinischen Chirurgie 18. Bd. S. 353 (1897).

Hieran anschliessend möchte ich noch einen Fall von malignem Adenom des Magens und einen ebensolchen der Gallenblase beschreiben, die beide Metastasen von rein adenomatösem Bau erzeugt haben.

Fall 9. Malignes Adenom des Magens. (Präp. Nr. 229 und 227) s. Tafel XIII Figur 4.

Sectionsbefund 9. September 1896: Der Magen enthält in der Wandung der kleinen Curvatur einen etwa kleinapfelgrossen Tumor mit höckeriger Oberfläche und derber Consistenz. Die Leber ist an der Oberfläche vielfach mit dem Zwerchfell verklebt und zeigt sich an der unteren Fläche von zahlreichen erbsengrossen bis pflaumengrossen Geschwülsten durchsetzt.

Ausserdem bestanden Metastasen in Lunge, Netz, Milz, Peritonaeum, Ovarium.

Der Magentumor besteht aus einer grösseren Anzahl einzelner, bis erbsengrosser Knoten, die durch derbe Musculatur von einander getrennt sind. Die Knoten zeigen auf dem Durchschnitt einen eigenthümlichen, maschigen Bau, bei stärkerer Vergrösserung ein förmliches Netzwerk, das aus fibromusculärem Gewebe besteht. Diese Knoten sind gegen die Umgebung durch circuläre Muskelschichten abgegrenzt. Die musculäre Substanz enthält verschieden stark auftretende kleinzellige Infiltration, die sich auch in das subseröse Fett fortsetzt und um vereinzelt liegende Drüsenschläuche herum besonders ausgeprägt ist. Auch zwischen einzelnen Bündeln der Muscularis sind grössere Anhäufungen von Rundzellen sichtbar. Die Wände der oben erwähnten Maschenräume sind mit einem Epithel von sehr variabler Grösse und Höhe ausgekleidet. An quer getroffenen Drüsen ist zweifellos einschichtiges Cylinderepithel erkennbar, dessen Zellen grosse, langgestreckte, mitunter fast den ganzen Leib ausfüllende Kerne besitzen. An andern Stellen sind die Zellen etwas niedriger und breiter und zeigen mehr breite, rundliche Kerne.

Die Metastase in der Leber zeigt denselben exact drüsigen Bau, wie die Primärgeschwulst, theilweise ist eine regressive Metamorphose bemerkbar. Die Cylinderepithelien sind ebenso gebaut, wie diejenigen der Magengeschwulst.

Fall 10. Zuletzt führe ich noch ein malignes Adenom der Gallenblase an, das ebenfalls zur Section kam. (Fig. 2.)

Sectionsbefund: In der Bauchhöhle mässiger, durchaus hämorrhagischer Erguss.

Leber: stark vergrössert, nach abwärts unter die Nabelhöhe reichend, dicht durchsetzt mit Krebsknoten von wechselndem Umfange bis zu Hühnerei-Grösse, vielfach mit centraler Delle.

Die Gallenblase: ihrer Form nach äusserlich erhalten, total in eine fast solide Krebsmasse umgewandelt, die nur in ihrem Centrum eine mandelgrosse eitrige Erweichung zeigt.

Makroskopische Diagnose: Carcinoma vesicae felleae, metastases carcinomatosae hepatis permultae etc.

Mikroskopischer Befund: Die Schnitte der Gallenblase zeigen im Wesentlichen fibröses Gewebe. In demselben sieht man lange, schmale Kerne, die an manchen Stellen reichlich, dann wieder äusserst spärlich auftreten. Manche Randpartien haben die Kernfärbbarkeit völlig verloren, und bieten das Bild der Nekrose mit Ulceration der Oberfläche dar. Stellenweise sind stärkere Anhäufungen von Rundzellen vorhanden. Dieses fibröse Gewebe ist nun allseitig von reichlichen Drüsen-Neubildungen umgeben und durchsetzt. Das Gewebe zwischen den Zellen ist kleinzellig infiltrirt, und die Menge der Bindegewebskerne ist stark vermehrt.

Diese Drüsen, die vielfach verzweigt und geschlängelt sind, zeigen oft cystische Erweiterung. Sie tragen ein einschichtiges cylindrisches Epithe mit ovalem, basal gestelltem Kerne und schwach gefärbtem Zellleib. Oft liegen mehrere Drüsenschläuche dicht bei einander; überall ist ein deutliches Lumen sichtbar, nirgends sind solide Zapfen vorhanden. An den Randpartien sind die Drüsen so stark gewuchert, dass nur ein spärlicher fibröser Grundstock erhalten ist, wie er bei den malignen Adenomen des Uterus oben näher beschrieben wurde. Der adenomatöse Typus der Neubildung, welcher überall deutlich bleibt, erscheint noch augenfälliger in der Lebermetastase (Fig. 3).

Leber mit Cirrhose, Nekrose und Icterus. Von dem ursprünglichen Lebergewebe sind nur noch kleine Inseln vorhanden; gute Kern-Färbbarkeit findet sich nur in der interstitiellen Wucherung und im Bereiche der Metastasen. Letztere sind makroskopisch scharf gegen das Lebergewebe abgegrenzt, und unterscheiden sich durch ihre helle Farbe und cystischen Bau von dem soliden, icterischen Leberparenchym. Mikroskopisch ist die Metastase meistens durch eine dünne Schicht lamellösen Bindegewebes abgegrenzt. Sie besteht ausschliesslich aus einem Conglomerat von cystisch erweiterten Drüsenschläuchen, die als Grundstock ein zum Theil nur sehr dünnes, aber stets deutlich nachweisbares Bindegewebe besitzen. Die Lumina enthalten eine schleimige, zum Theil körnige Masse, theils grünes Pigment, das dem bestehenden Icterus viridis entspricht. Das Epithel der Drüsenräume ist cylindrisch einschichtig, ziemlich niedrig, die Kerne basal gestellt. (Vgl. Fig. 3 a.)

Zum Schlusse fasse ich die vorstehenden Ausführungen über das maligne Adenom noch einmal zusammen:

Es giebt sowohl im Uterus, wie in anderen drüsenhaltigen Organen eine als malignes Adenom zu bezeichnende, wohl charakterisirte Geschwulstart. Dieselbe unterscheidet sich vom Carcinom dadurch, dass sie

1. den rein drüsigen Charakter streng wahrt, indem sie

a. keine Mehrschichtigkeit des Epithels,

b. keine Polymorphie der Zellen,

c. keine soliden Zapfen besitzt;

2. das heterologe Gewebe zerstört, ulcerirt, und Metastasen von gleichem, drüsigem Bau hervorbringt.

Ausserdem möchte ich noch einmal hervorheben, dass ich aus den angeführten Gründen den Namen des malignen Adenoms beizubehalten vorschlage, da er einem thatsächlichen Unterschiede und einem vorhandenen Bedürfniss entspricht.

Schliesslich ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrath Virchow für die Ueberlassung des Arbeitsplatzes, und Herrn Privatdocenten Dr. Oestreich für die vielfache Anregung und Unterstützung meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Nach Abschluss obiger Arbeit erschienen noch folgende auf dasselbe Gebiet bezügliche Arbeiten:

Grawitz: Ueber Adenocarcinome. Deutsche Medicinische Wochenschrift. 1900. No. 13.

Kölliker: Handbuch der Gewebelehre des Menschen. III. Bd., I. Hälfte, S. 287.

Veit: Handbuch der Gynaekologie. III. Bd., II. Hälfte, I. Abtheil., 1899.

## Erklärung der Abbildungen auf Tafel XIII:

Fig. 1. Peritonaealmetastase des Adenoma malignum corporis uteri.

Fig. 1a. Einschichtiges Epithel, welches die Räume auskleidet.

Fig. 2. Adenoma malignum der Gallenblase.

Fig. 3. Lebermetastase des Adenoma malignum der Gallenblase.

Fig. 3a. Einschichtiges Epithel dieses metastatischen Knotens.

Fig. 4. Adenoma malignum des Magens.

Fig. 1a und 3a sind mit Zeiss DD, Ocular 2, die übrigen mit AA, Ocular 2, gezeichnet.

# XXVII.

## Ueber Kern-Arrosion und Kern-Fensterung unter dem Einflusse der Zellsphäre.

Von

Dr. E. Ballowitz,

a.-o. Professor der Anatomie und Prosector an der Universität Greifswald.

(Hierzu Tafel XIV und XV.)

In einer kürzlich im Archiv für mikroskopische Anatomie erschienenen Abhandlung über den feineren Bau der Epithelzellen an der Hinterfläche der Descemet'schen Membran des Auges habe ich über merkwürdige Organisations-Verhältnisse berichtet, welche ich in diesen Epithelzellen auffand. Wie ich feststellen konnte, findet sich im Centrum einer jeden dieser sehr dünnen, durchsichtigen Zellen eine grosse, eigenthümlich structurirte Zellsphäre, unter deren Einflusse der ursprünglich kreisrunde oder etwas längliche Zellkern allmählich ummodellirt wird, so dass er bei älteren Thieren allgemein die Form eines Würstchens und Halbmonds und schliesslich eines Hufeisens erhält. Durch Ueberwanderung der Zellsphäre aus der von ihr verursachten Kern-Concavität an die convexe Kernseite können dann bei alten Thieren noch besondere S-formen des Kerns entstehen.

Bei dieser Kern-Metamorphose treten nun oft sehr ausgedehnte Durchlöcherungen des Kerns und Defecte in der Kernsubstanz auf, die ich in meiner citirten Abhandlung schon kurz erwähnt habe.

Bei einfacher Kernfärbung, bei welcher man die Sphäre leicht übersieht, können diese Kern-Defecte sehr wohl den Eindruck pathologischer Erscheinungen von räthselhafter Ursache machen. Abgesehen von dem hohen cellulär-biologischen Interesse, welches diese Dinge bieten, dürften sie demnach auch die Aufmerksamkeit der mit den pathologischen Erscheinungen der Zellen und Gewebe sich beschäftigenden Forscher in Anspruch nehmen. Ich habe daher die erwähnten Kern-Ver-

änderungen einem besonders eingehenden Studium an einem reichen Material unterworfen und auf ihre Ursachen zurückzuführen gesucht. In Folgendem will ich an der Hand der Abbildungen auf Tafel XIV und XV ausführlich über die erhaltenen Resultate berichten.

Die Untersuchungs-Methoden waren die gleichen, wie bei meinen früheren Arbeiten; ich muss daher in Betreff derselben auf meine citirte Abhandlung verweisen. Auch dieselben Objecte, hauptsächlich Katzen in verschiedenen Altersstufen, wurden benutzt. Die zu schildernden Beobachtungen machte ich an den von der Hinterfläche der Cornea losgelösten und fixirten Epithelhäuten, welche, nach Tinction mit Eisen-Hämatoxylin, im Flächenbilde untersucht wurden; diese etwa 2 μ dicken Membranen sind ein ganz ausgezeichnetes Object für mikroskopische Zellstudien: in jedem grösseren Stück hat man Tausende dieser dünnen, prächtig durchsichtigen Zellen zum unmittelbaren Vergleiche dicht nebeneinander.

Zur Erläuterung der Tafeln sei bemerkt, dass in den Figuren dreierlei zur Darstellung kam: die Zellkerne, die Zellsphären und die zum Mikrocentrum vereinigten Centralkörper. Alle drei wurden so gezeichnet, wie sie im Flächenbilde sich darboten. Von einer Wiedergabe der ganzen Zellen konnte Abstand genommen werden.

Die Zellkerne sind mit ihrem dichten Chromatingerüst, auf dessen Wiedergabe in den Zeichnungen kein besonderes Gewicht gelegt wurde, dunkel gehalten. Die ein bis drei Kernkörperchen von ungleicher Lage, Form und Grösse wurden darin schwarz angegeben.

Die grossen Zellsphären wurden nur als Conturzeichnung mit rother Farbe eingetragen; ihre Grenzen sind soweit angegeben, als sie sich in den Präparaten genau erkennen liessen. Eine Wiedergabe ihrer Structur, über welche an anderer Stelle (s. a. O.) von mir berichtet ist, hätte die Arrosions-Stellen der Kerne zum grössten Theile verdeckt und das undeutlich gemacht, worauf es hier ankommt. Im Bereich der Sphäre ist schliesslich noch das von gewöhnlich zwei Centralkörpern gebildete Mikrocentrum schwarz eingezeichnet; bei verticaler, d. h. senkrecht zu der Zellfläche gerichteter Stellung erscheint es als dunkler,

einfacher Punkt, wie z. B. in Fig. 13, 15, 18 u. a. m. Die Figuren 1—16 stammen von jungen, etwa 2—5 Monate alten Kätzchen, die Figuren 17—48 von älteren Katzen im Alter von 1—3 Jahren, die Figuren 49—64 von ganz alten Katzen.

Wie ich in meiner Abhandlung (a. a. O.) schon näher beschrieben habe, tritt an den platten Kernen dieses Epithels bei jungen Thieren bald eine auffällige Kern-Verdünnung ein, welche bei guter Färbung als schon mit schwacher Vergrösserung sichtbarer heller Fleck erscheint. Gewöhnlich findet sich der Fleck an einer Längsseite des Kerns und reicht oft bis zur Kernmitte oder gar über dieselbe hinaus. Seltener liegt er ganz in der Mitte des Kerns oder auch an einem Kern-Ende. In den Cornea-zellen des Schafes findet er sich merkwürdiger Weise vorwiegend in der Mitte des Kerns. Auch an den schon nierenförmig gewordenen Zellkernen ist die dünne Stelle noch zu erkennen, hat hier aber an Ausdehnung und Deutlichkeit eingebüsst. Je mehr sich die Kerne nun umformen und je mehr sie in die Halbmondform übergehen, um so schmaler wird die verdünnte Kernstelle; schliesslich verschwindet sie ganz.

Im Bereiche dieser Kern-Verdünnung findet man nun die ganze Dicke der Kernplatte durchsetzende Löcher und Defecte von sehr verschiedenem Aussehen und verschiedener Ausdehnung. Nur selten liegen die Durchbrechungen ausserhalb des hellen Kernflecks. Sobald sich an den Kernen älterer Thiere bei den Nieren- und Halbmond-Formen die Kern-Concavität ausgebildet hat, werden die Defecte fast stets in der Nähe der Kern-Concavität gefunden.

Der einfachste Fall ist ein kleines, wie mit der Nadel durch den Kern gestossenes Loch. Dasselbe kann sich in der Nähe des concaven Kernrandes befinden, was besonders bei den Würstchen- und Halbmond-Formen älterer Thiere beobachtet wird (Fig. 13 u. 14, Fig. 42 u. 43). An den Sichelformen (Fig. 42 u. 43) sieht man oft, dass die schmale Kernbrücke, welche das Kernloch von dem freien concaven Kernrande trennt, ein wenig vorgebuchtet ist; das tritt hier auch häufig bei dem Vorhandensein mehrerer Löcher ein (Fig. 44, 45, 47). Nur selten findet sich das Kernloch mehr in der Mitte des Kerns (Fig. 1), nimmt aber hier niemals bei der Katze die Dimensionen an, dass man

von einem „Ringkern“ [1]) sprechen könnte. Die Kernlöcher können sich nun vergrössern und unregelmässig werden (Fig. 2—4). Auch tritt häufig eine Vermehrung derselben ein. In Fig. 5—7 sehen wir im Bereiche der Kern-Verdünnung zwei, in Fig. 10, 11 und 15 drei, und in Fig. 16 noch mehr Löcher von verschiedener Grösse und Lage die Kern-Substanz durchsetzen. Während diese Löcher nun bei jungen Thieren die Neigung haben, zu grösseren Defecten zusammenzufliessen (Fig. 8, 9, 12, 17, 18 und die folgenden bis 39, auch Fig. 56), ist das bei alten Thieren nach Ausbildung der Sichelform nicht mehr so sehr der Fall (von besonderen, noch zu besprechenden Verhältnissen — Ueberwanderung der Sphäre — abgesehen).

Die Figuren 40, 41 und 44—48 zeigen uns an Kern-Würstchen und -Sicheln in der Nähe der Kern-Concavität zahlreiche (bis 8) meist zusammenliegende kleine Löcher, welche durch oft sehr feine Brücken von Kern-Substanz von einander abgegrenzt werden. Hierdurch entsteht eine zierliche Durchbrechung der Kernplatte, ähnlich dem makroskopischen Bilde der „gefensterten“ Herzklappe, welche ich wohl am treffendsten als Kernfensterung bezeichnen kann. Sechs bis acht Fensterchen an einem Kern wollen allerdings gesucht sein; am häufigsten sind drei bis vier. An dem Hufeisenkern alter Thiere waren Kern-Fensterungen recht selten (Fig. 49 u. 50).

Die auffälligsten Kern-Arrosionen fand ich an den Uebergangs-Stadien der Nierenform zur Würstchen- und Sichelform der Kerne, und dann später, im Alter der Thiere, in Folge der Ueberwanderung der Zellsphäre. Für den ersteren Fall liefern die Fig. 18—39 eine Serie von instructiven Beispielen. Wir erkennen, dass hier im Bereiche des concaven Kernrandes und oft bis weit in das Kern-Innere vordringend, zahlreiche Löcher aufgetreten sind, die zusammenflossen zu unregelmässigen Defecten der Kernsubstanz; in diese Löcher ragen stehen gebliebene Vorsprünge und Zacken der Kernsubstanz hinein. Nicht selten habe ich gesehen, dass in einer grösseren Lücke ein rundliches oder längliches Stück Kernsubstanz, gewissermaassen wie ein Pfropf steckte und nur noch durch ein paar sehr feine Fäden mit der

[1]) Vgl. E. Ballowitz: Ueber Ringkerne, ihre Entstehung und Vermehrung. Biolog. Centralblatt. 1898, Bd. XVIII, No. 8.

übrigen Kern-Substanz zusammenhing. Vgl. Fig. 22, 23, 24, 26, 27, auch 31. Die meist eine abgerundete Begrenzung zeigenden Lücken werden durch mehr oder weniger dünne, oft sehr fein ausgezogene, sehr unregelmässige Brücken von Kern-Substanz von einander getrennt. Am längsten bleibt der concave Kernrand intact, der bisweilen bis auf einen ganz feinen Faden reducirt ist, welcher die Kern-Concavität noch von dem Hohlraumsystem der Defecte abschliesst. Vgl. Fig. 19, 20, 22, 25, 33, 34. Zerreisst dieser Faden, so öffnet sich das den Kern von der einen zur anderen Fläche durchsetzende Lückensystem in der Kern-Substanz nach aussen gegen die Kern-Concavität hin, so dass man von letzterer in lacunäre Hohlräume im Kern hinein gelangt. Dadurch erscheint dieser Kernrand oft wie angefressen (Fig. 18, 21, 35, 36—39). Das Gesammtbild dieser Kern-Arrosionen nimmt sich aus, um einen Vergleich zu wählen, wie Raupenfrass an Baumblättern, oder, als wären diese Stellen durch eine starke Mineralsäure ausgefressen.

Aehnliche Bilder treten dann später noch auf, wenn die Sphäre bei älteren Thieren, wie ich (a. a. O.) nachgewiesen habe, aus der Concavität herauswandert und den Kern von neuem umformt (vgl. Fig. 51—63). Fig. 64 ist ein Monstrum von arrodirtem Zellkern, das ich nur ein einziges Mal beobachtet habe.

Es fragt sich nun, was haben diese merkwürdigen Kern-Fensterungen und Kern-Arrosionen zu bedeuten, und wodurch werden sie bedingt?

Vor Erörterung dieser Frage muss ich den Einwand zurückweisen, der mir vielleicht gemacht werden könnte, dass es sich bei diesen Kernlöchern um Artefacte, etwa um Reagens-Wirkungen, handele. Die Präparate waren auf das Sorgfältigste mit Sublimat und Eisessig-Sublimat fixirt (vgl. a. a. O.), und erhielt ich bei allen von mir untersuchten Thieren, — von Katzen allein 53 Exemplare aller Altersstufen —, stets die gleichen Resultate. Allerdings kann es bei schlechter Fixirung dieser dünnen Kernplatten auch zur Bildung von Kernvacuolen kommen, die weiterhin zur Durchbrechung der Kernsubstanz führen können. Das Bild dieser Vacuolen ist aber ein ganz anderes, das Chromatin ist an ihrer Wand zusammengedrängt, und das Aussehen der Kerne derart, dass man ihnen sogleich die schlechte Fixirung

ansieht. An den oben beschriebenen Kernen ist aber die Structur des Kerns vorzüglich fixirt, auch an den verdünnten Kernstellen und den nicht zu feinen Kernbrücken zwischen den Kern-Arrosionen ist sie nachweisbar. Dazu kommt, dass sich die Kern-Arrosionen fast immer an ganz bestimmten Stellen des Kerns, an der Kern-Verdünnung und der Kern-Concavität, vorfinden. Hieraus folgt, dass wir es in den beschriebenen Eigenthümlichkeiten dieses Epithels mit ganz normalen Vorkommnissen zu thun haben, welche jedenfalls mit der Formen-Umwandlung der Kerne im Laufe des Wachsthums der Thiere in Zusammenhang stehen.

Es fragt sich nun, wie ist dieser Zusammenhang?

In der Einleitung zu dieser Abhandlung habe ich bereits ausgeführt, dass es die Existenz einer grossen, central in der Zelle gelegenen Zellsphäre ist, welche die Umformung des Kerns verursacht. In den Figuren der Tafeln XIV und XV habe ich die Begrenzung dieser Sphäre mit rother Farbe angegeben, soweit der Sphärenrand in den Präparaten deutlich zu erkennen war und nicht durch die Kernsubstanz verdeckt und dem Blick entzogen wurde. In letzterem Falle wurde der rothe Grenzstrich nur so weit, als die Sphäre sichtbar war, bis an den Kernrand, eingetragen. Die Sphäre ist ausserdem an den in ihr gelegenen Centralkörperchen zu erkennen. Mit Bezug auf die letzteren muss ich auf meine citirte Abhandlung verweisen.

Wenn man nun die Figuren der beiden Tafeln von 1—50 mit Bezug auf die Sphäre prüft, so sieht man, dass dieses Zellorgan überall entweder direct auf den arrodirten Kernstellen, oder doch ganz in deren Nähe gelegen ist. Das Erstere ist der Fall an den noch mehr jugendlichen Kernen, das Letztere bei älteren Thieren. So treffen wir die Sphäre in den Figuren 1 bis 12 im Bereich der Kern-Verdünnung an und stellen fest, dass sie noch einen beträchtlichen Theil des Kerns überlagert. Ohne Zweifel entsteht nun diese Kern-Verdünnung und die geschilderte Kern-Fensterung unter dem directen Einflusse der Sphäre. Durch sie wird bei der weiteren, gleichzeitig unter Grössenzunahme stattfindenden Umformung des Kerns die verdünnte Kernsubstanz mehr und mehr eingeschmolzen, so dass die Kerne aus der Nieren-Form allmählich in die Halbmond- und Hufeisen-Form übergeführt werden. Das beweisen wohl ohne Zweifel die Ein-

schmelzungs-Bilder der Fig. 19—39, in denen man die Sphäre zum grössten Theil noch auf den arrodirten Stellen trifft. An diesen Kernen war der Einschmelzungs-Process jedenfalls mit vollster Intensität im Gange. Als Residuen dieses intensiven Processes sind z. Th. wohl die in der Concavität der Halbmonde zu beobachtenden kleinen Fensterchen aufzufassen. In den weiteren Stadien (Fig. 40—48) ist der Einschmelzungs- und Umformungs-Process jedenfalls verlangsamt, zumal da die Sphäre hier auch schon mehr von dem Kern abgerückt und in die Höhlung der Kernsichel eingelagert ist.

Den sichersten Beweis, dass die Sphäre es ist, welche diesen Einschmelzungs-Process der Kernsubstanz mit consecutiver Formveränderung des Kerns bedingt, geben uns die bei älteren Thieren in unserem Epithel zu beobachtenden secundären Kern-Umwandlungen, insbesondere die Entstehung der oben schon erwähnten S-Formen. In Fig. 62 und 63 ist die Sphäre aus der primären, jetzt collabirten Kern-Concavität, in welcher sie früher lag, und welche erst von ihr geschaffen wurde, an die ursprünglich convexe Kernseite gewandert und hat hier eine neue Concavität gebildet, an welcher genau dieselben Arrosions-Stellen sichtbar werden, wie wir sie an den primären, unter dem Einflusse der Sphäre entstandenen Kern-Concavitäten oben gefunden haben. Die Genese und alle Uebergangs-Phasen dieser interessanten S-Formen in definitive Halbmond-Formen habe ich in meiner obigen Arbeit (a. a. O.) an zahlreichen Abbildungen näher geschildert und muss ich hier darauf verweisen. In Fig. 62 und 63 ist an den Kernen der Weg, den die Sphäre über den Kern genommen, nicht mehr kenntlich. Oft bezeichnet die Sphäre aber selbst diesen Weg durch eine Anzahl von Arrosions-Stellen, welche sie hinterlässt. Das ist z. B. in Fig. 58 der Fall, wo die Sphäre gewissermaassen noch auf der Wanderschaft begriffen ist. In Fig. 61 ist sie schon an dem convexen Rande des Kerns angelangt, die ursprünglich von ihr eingenommene primäre Kern-Concavität ist leer, und zwischen beiden findet sich nun eine quer verlaufende, von Kernlöchern gebildete Strasse. Aehnliches lässt sich bei den Hantelformen der Fig. 51, 52, 53, 55 und 57 erkennen: der primäre Sitz der Sphäre wird hier durch die

Residuen ihrer Thätigkeit, die Kern-Arrosionen, gekennzeichnet. Zu einer vollständigen Zerschnürung des Kerns kommt es aber dabei so gut wie niemals, so dass etwa von amitotischen Theilungs-Processen des Kerns hier keine Rede sein kann. Auch die in sehr seltenen Fällen bei jüngeren Thieren in der Mitte des Kerns oder an ihrem convexen Rand zu beobachtenden vereinzelten kleinen Kernlöcher sind unzweifelhaft Residuen aus solchen frühen Stadien, in welchen die Sphäre noch grössere Theile des Kerns deckte; im Laufe der Umformung des Kerns und des Abrückens der Sphäre sind diese Löcher dann mehr von dieser letzteren dislocirt worden.

Von Interesse ist, dass das Vorkommen der Kern-Arrosionen und Kern-Fensterungen bei den Katzen individuell sehr variirt. Bei manchen Individuen sind sie nur spärlich und wenig ausgebildet, bei anderen werden sie häufiger gefunden, bei noch anderen treten sie sehr zahlreich und in grosser Ausdehnung auf; bei diesen ist stellenweise fast jeder Kern arrodirt. Demnach scheinen diese Umwandlungen sich auf bestimmten Altersstufen an den meisten Zellen gleichzeitig mit besonderer Intensität zu vollziehen.

Die Discussion der Frage, vermittels welcher Kräfte die Sphäre die Kern-Substanz zum Schwunde bringt und die geschilderten Kern-Arrosionen entstehen lässt, stösst auf Schwierigkeiten. Ich glaube, dass es nicht allein der Druck ist, welchen in dem engen Raume dieser sehr dünnen und relativ kleinen Epithelzellen das central gelegene, grosse Sphären-Organ auf die nachgiebige Kern-Substanz ausübt, auch wenn man bedenkt, dass die Korb-Structur des Organs, wie ich a. a. O. beschrieben habe, zahlreiche Vorsprünge, Ecken und Kanten in seiner Oberfläche entstehen lässt. Das ganze Aussehen der Arrosions-Stellen (vgl. die Tafeln) deutet vielmehr für jeden unbefangenen Beurtheiler darauf hin, dass es sich hier unzweifelhaft wohl um einen chemischen Process, um eine wirkliche Einschmelzung der Kern-Substanz, handeln muss. Wie mir scheint, wird also die Kern-Substanz durch die vitale Thätigkeit der Sphäre hauptsächlich chemisch zur Auflösung gebracht.

Merkwürdiger Weise habe ich in den Zellen des Salpen-

Epithels[1]), welches in vielen Punkten sehr grosse Aehnlichkeit mit dem Epithel der Membrana Descemeti zeigt und sogar noch weiter gehende, bis zur Bildung von Ringkernen führende, durch eine Riesensphäre bedingte Umformungen des Kerns aufweist, keine Kern-Arrosionen beobachten können.

Die obigen Schilderungen haben einen überraschenden Einblick in complicirte Organisations-Verhältnisse und gewaltige Umwälzungen im Innern dieser zarten, unscheinbaren, indifferenten Deckepithelien, welche bis jetzt wenig beachtet, um nicht zu sagen, sehr geringschätzig angesehen wurden, gewährt, Umwälzungen, welche ausser allem Zusammenhange mit Theilungs-Vorgängen stehen; denn ich habe, von neugeborenen und ganz jungen Katzen abgesehen, in diesem Epithel unter normalen Verhältnissen niemals auch nur eine einzige Mitose angetroffen.

Die Existenz einer grossen, complicirt structurirten Zellsphäre in diesen Zellen, die Einschmelzung der Kernsubstanz und die consecutive, ganz gesetzmässige Umformung des Kerns durch die Sphäre, die Ortsveränderung der Sphäre innerhalb der sonst „ruhenden" Zelle und die daraus folgenden secundären Umwandlungen des Kerns, alle diese Thatsachen, an einem jedermann leicht zugänglichen Object festgestellt, dürften nicht allein dem Zellenforscher, sondern auch dem Pathologen neue Perspectiven eröffnen. Laufen doch alle biologischen Fragen am letzten Ende in dem Problem der Zelle zusammen!

## Erklärung der Tafeln XIV und XV.

Alle Figuren beider Tafeln wurden Präparaten von isolirten, mit Eisen-Hämatoxylin gefärbten Epithelhäuten des Epithels der Membrana elastica posterior des Auges von zahlreichen Katzen entnommen und stellen Flächenansichten des Kerns, der Zellsphäre und des von den Centralkörpern gebildeten Mikrocentrums dar. Von der Sphäre ist nur die Randlinie in rother Farbe angegeben, um die Kernbilder nicht zu verdecken. Wo die Sphäre den Kern überlagerte und hier nicht deutlich abzugrenzen war, ist die rothe Randlinie nur bis an den Kernrand, soweit die Sphären-Begrenzung zu erkennen war, gezeichnet.

[1]) Vgl. E. Ballowitz: Zur Kenntniss der Zellsphäre. Eine Zellenstudie am Salpen-Epithel. Archiv für Anatomie und Physiologie. Anatomische Abtheilung. 1898.

Fig. 1—16 stammen von 2—5 Monate alten Kätzchen, Fig. 17—48 von älteren Katzen im Alter von 1—3 Jahren, Fig. 49—64 von ganz alten (über 7 Jahre alten) Katzen. An den Kernen sieht man, besonders in den Fig. 1 bis 12, die als heller Kernfleck erscheinende, durch die Zellsphäre bedingte Kern-Verdünnung, sodann, besonders an den folgenden Figuren, im Bereich oder doch in der Nähe der Zellsphäre die Kern-Arrosionen und Kern-Fensterungen von verschiedener Ausdehnung. Alles Nähere siehe im Text.

# XXVIII.

## Ueber lokales, tumorförmiges Amyloid des Larynx, der Trachea und der grossen Bronchien mit dadurch bedingter Laryngo-Tracheostenose.

(Aus dem Pathologischen Institute zu Genf.)

Von

Dr. Adolf Glockner,

früherem 1. Assistenten am Pathologischen Institute zu Genf;
z. Zt. Assistenzarzt an der Univ.-Frauenklinik zu Leipzig.

Das Vorkommen von localem, tumorförmigem Amyloid ist ein seltenes und bis jetzt auch nur an ganz wenigen Organen beobachtet worden. Die Bezeichnung „locales, tumorförmiges Amyloid“ ist natürlich nur dann berechtigt, wenn der übrige Körper, besonders die sonst mit Vorliebe befallenen grossen Unterleibsdrüsen, frei von Amyloid sind; ferner können einzelne in ihrer Gesammtheit betroffene Organe nicht hierher gerechnet werden. Auch auf das gelegentliche Vorkommen von Amyloid-Substanz in Narben passt dieser Name nicht. Sehen wir somit von solchen Fällen ab, so verbleibt nur eine relativ geringe Anzahl von einschlägigen, in der Literatur[1]) niedergelegten Beobachtungen, welche wiederum in der Mehrzahl der Fälle sich auf die Bindehaut des Auges beziehen, woselbst diese Erkrankung weitaus am häufigsten aufzutreten scheint.

[1]) Die Arbeit von Wichmann: Die Amyloid-Erkrankung, Ziegler's Beiträge, Bd. XIII, giebt eine sehr vollständige Uebersicht der gesammten Literatur bis 1893.

Da dieses Conjunctiva-Amyloid in der Literatur eine vielfache und umfassende Beschreibung und Würdigung gefunden hat, gehe ich auf dasselbe nicht des Näheren ein und verweise auf die diesbezügliche Literatur[1]). Klebs[2]) hat einmal Amyloid in einem Hunter'schen Knoten beobachtet, Solomin[3]) in der Harnblase; alle anderen Fälle beziehen sich auf den Respirations-Tractus. Von solchen habe ich in der mir zur Verfügung stehenden Literatur die folgenden auffinden können:

Nasenschleimhaut (bei Thieren): Grawitz[4]), Rabe[5]);
Zunge: Krauss[6]), Schmidt[7]), Ziegler[8]), Zahn[9]);
Larynx: Burow-Neumann[10]), Ziegler[11]), v. Schrötter[12]);
Trachea: Balser[13]), Grawitz[14]) (Pferd), Krauss[15]);
Bronchien: Balser[16]).

Ich hatte vor zwei Jahren Gelegenheit, einen an Pyelonephritis verstorbenen Mann zu seciren, bei welchem sich eine mächtige, geschwulstartige, das Lumen stark verengernde Amyloid-Entwicklung des Larynx, der ganzen Trachea und des Anfanges der Haupt-Bronchien fand. Da ein derartig hochgradiges und so ausgedehntes Amyloid dieser Organe bis jetzt, wie es scheint, noch nicht beobachtet wurde, möchte ich den Fall im Nachstehenden etwas eingehender schildern, um so mehr, als sich bei der genauern Untersuchung auch interessante mikroskopische Befunde ergaben.

[1]) Vgl. u. A. Leber: Graefe's Arch., XIX. u. XXV. Band, Vossius: Ziegler's Beiträge, Bd. IV.

[2]) Arch. f. exper. Pathol. und Pharmakologie, 1879, Bd. X., S. 209.

[3]) Ueber locales, circumscriptes Amyloid in der Harnblase. Prager med. Wochenschrift No. 1 u. 2, 1897. Für die gütige Besorgung dieses Aufsatzes bin ich Herrn Docenten Dr. Herrnheiser in Prag zu Dank verpflichtet.

[4]) Dieses Archiv, Bd. XCIV, S. 279.

[5]) Cit. bei Krauss.

[6]) Zeitschrift f. Heilkunde, Bd. VI.

[7]) Lieses Archiv, Bd. CXLIII, S. 369.

[8]) Dieses Archiv, Bd. LXV.

[9]) Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1885, Bd. XXII, S. 30.

[10]) Archiv f. klin. Chirurgie, 1875, Bd. XVIII, S. 242.

[11]) a. a. O.

[12]) Verhandlungen der deutschen pathol. Gesellschaft, I. Tagung, Düsseldorf, 1898.

[13]) Dieses Archiv, Bd. XCI.

[14]) a. a. O.

[15]) Zeitschrift für Heilkunde, Bd. VII.

[16]) a. a. O.

D. L. 76jähriger Mann, behandelt in der chirurgischen Abtheilung des Cantonshospitales zu Genf.

Klinische Diagnose: Strictur der Urethra, Prostata-Hypertrophie, Cystitis.

Herr Prof. Julliard hatte die Güte, mir auf meine Anfrage mittheilen zu lassen, dass der Kranke ausserdem Symptome dargeboten hatte, welche sich durch eine Stenose der oberen Luftwege sehr gut erklären liessen.

Die Section ergab folgende anatomische Diagnose:

Prostata-Hpertrophie,

Eitrige Cystitis mit Hypertrophie der Wand und Divertikel-Bildung Balkenblase),

Dilatation beider Ureteren,

Linksseitige Hydronephrose,

Pyelitis und Pyelonephritis rechts,

Herz-Hypertrophie und -Lipomatose,

Alte Endocarditis der Mitralis und Tricuspidalis mit Insufficienz dieser Klappen,

Generalisirte Endarteriitis chron. deform.,

Doppelseitige Adhäsiv-Pleuritis,

Chronische Bronchitis,

Theilweise verkalkte Adenome der Schilddrüse,

Tumorförmiges Amyloid des Larynx, der Trachea und der Haupt-Bronchien,

Rechtsseitige fibröse Orchitis,

Chylectasien des Dünndarms,

Kothstein im Wurmfortsatz,

Nebenmilzen,

Netzwerk im rechten Vorhof (Chiari).

---

Im Nachfolgenden sollen nur die Veränderungen an dem Larynx, der Trachea und den Bronchien genauer beschrieben werden.

Zunge, Zungengrund, Pharyx und Epiglottis boten nichts besonderes dar. Larynx und Trachea wurden in der hinteren Mittellinie aufgeschnitten. 7 mm. unterhalb des Ansatzes des Ligamentum thyreoepiglotticum beginnt eine Hervorragung, deren Begrenzungslinie nach allen von dem erwähnten Punkte aus zunächst beiderseits schräg nach abwärts und lateral, weiterhin beinahe horizontal und parallel mit den Stimmbändern verläuft. Weiter nach abwärts ist der ganze Larynx von der diese Hervorragung bildenden Masse ausgekleidet. Diese Auflagerung entspricht also im Wesentlichen dem Gebiete des Ringknorpels; an der vorderen Wand erstreckt sie sich zungenförmig etwa 1 cm über seinen oberen Rand hinaus, während an der hinteren Kehlkopfwand ihre obere

Grenze durchschnittlich 6 mm unterhalb des oberen Ringknorpel-Randes liegt. Der Larynx-Ausgang ist ziemlich stark stenosirt, jedoch für einen starken Bleistift durchgängig; am gehärteten Präparate (Alkohol) hat das Lumen des Exitus laryngis einen Durchmesser von 7,5 mm. Ring- und Schildknorpel sind stark verknöchert. Die erwähnte Masse setzt sich in die Trachea nach abwärts fort, so dass eine continuirliche, panzerartige Auskleidung der unteren Larynxhälfte und des oberen Trachealtheiles besteht. Dieser Gürtel hat in der vorderen Mittellinie der Trachea eine Höhe von 6,4 cm. Die untere Grenze wird durch eine gebogene Linie dargestellt, deren tiefster Punkt in der vorderen Mittellinie liegt. Die Oberfläche dieser Masse ist im Larynx im Allgemeinen glatt, in der Trachea zumeist höckerig und diese Höcker zeigen sich ganz besonders im Niveau der Trachealringe stark ausgebildet. Entsprechend dieser höckrigen Oberfläche ist die Dicke wechselnd; sie ist am grössten im Larynx-Ausgang, wo sie bis 7 mm beträgt. Die durchschnittliche Dicke ist 3—5 mm, in der Pars membranacea trachealis 1—2 mm weniger. Weiter abwärts in der Trachea setzt sich diese Auskleidung zunächst noch etwas in Form einer zusammenhängenden, jedoch viel dünneren (1—2 mm) Lage fort. Etwa 4,5 cm oberhalb der Bifurcation und tiefer stellt sie sich nur noch in Form circumscripter, stecknadelkopf- bis hanfkorngrosser, ins Lumen vorspringender Höcker dar. Auch in den Stammbronchien finden sich noch vereinzelte solche Höcker. Die letzten makroskopisch erkennbaren Einlagerungen finden sich im rechten Stamm-Bronchus 3 cm unterhalb der Bifurcation der Trachea, kurz vor der Theilung des Bronchus, im linken Stamm-Bronchus 2,4 cm unterhalb der Trachealtheilung.

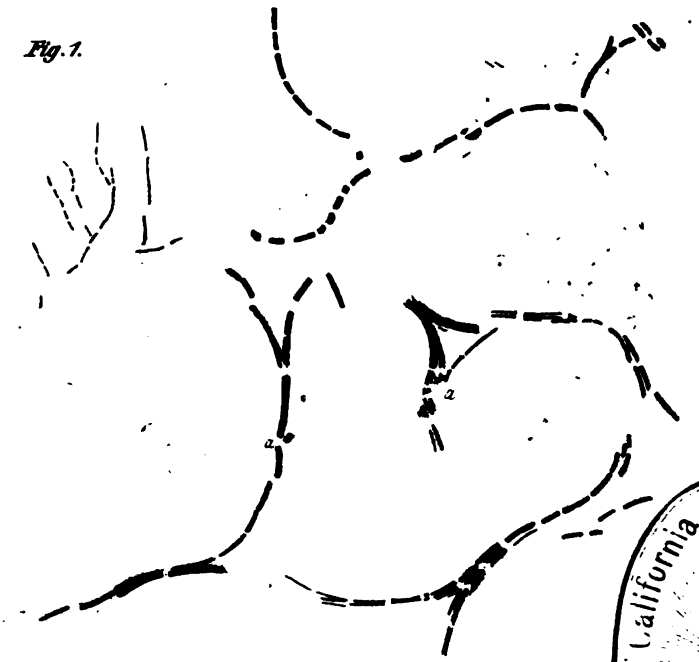
Die Trachea ist durch diese Einlagerung in ein starres Rohr umgewandelt, welches in seiner oberen Hälfte im Lumen stark verengert ist. Die stark stenosirte Partie endigt etwa 7 cm oberhalb der Bifurcation. Im Beginne der Trachea misst das Lumen (am gehärteten Präparate bestimmt) nur 6 mm im Durchmesser; nach abwärts wird es bedeutend weiter. Die unteren Tracheal-Abschnitte und die Stamm-Bronchien sind nicht verengt.

Die Schleimhaut scheint allenthalben über den besprochenen Einlagerungen erhalten zu sein; im Larynx zeigt sie eine mässige, in der Trachea eine starke Hyperämie, welche namentlich da sehr ausgesprochen ist, wo die Höcker fehlen.

Die eingelagerte Masse zeigt auf dem Schnitte eine gelbliche, eigenthümlich glasige, etwas transparente Beschaffenheit, welche am meisten an colloides Schilddrüsengewebe erinnert. Sie ist von mässig derber Consistenz und lässt sich frisch ziemlich leicht mit dem Rasirmesser schneiden.

Nach der Alkohol-Härtung zeigt sie die Consistenz weichen Holzes. Auf senkrecht zur Schleimhaut-Oberfläche durch die ganze Dicke der Wand gelegten Schnitte erkennt man, namentlich bei Lupen-Betrachtung, dass die Anordnung der Masse, auch da, wo die Oberfläche glatt erscheint, wie im Larynx, keine diffuse ist, sondern dass sie aus verschieden gestalteten

Fig. 1.




University of California LIBRARY

G. Hahn del.

Fig. 2.

Fig. 3.

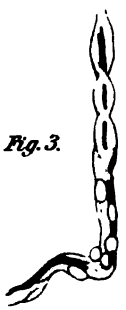
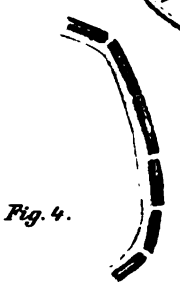


Fig. 4.



E. Laue, lith. Inst. Berlin

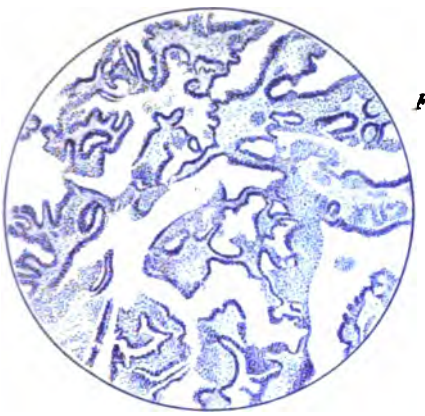


Fig. 1.

Fig. 1a.

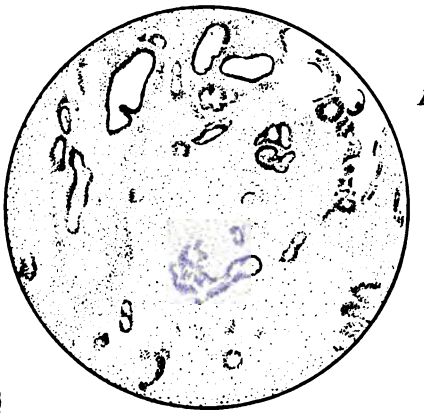
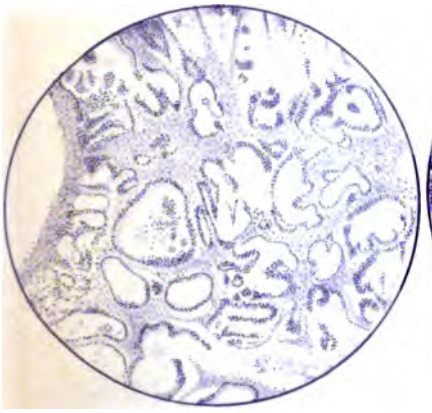


Fig. 2.

Fig. 3a.

Fig. 3.



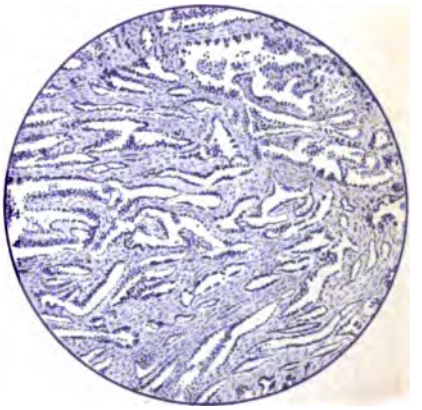


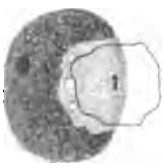
Fig. 4.

University of California
LIBRARY
Berkeley

1.

9.

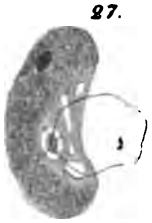
10.



18.

19.

27.



28.

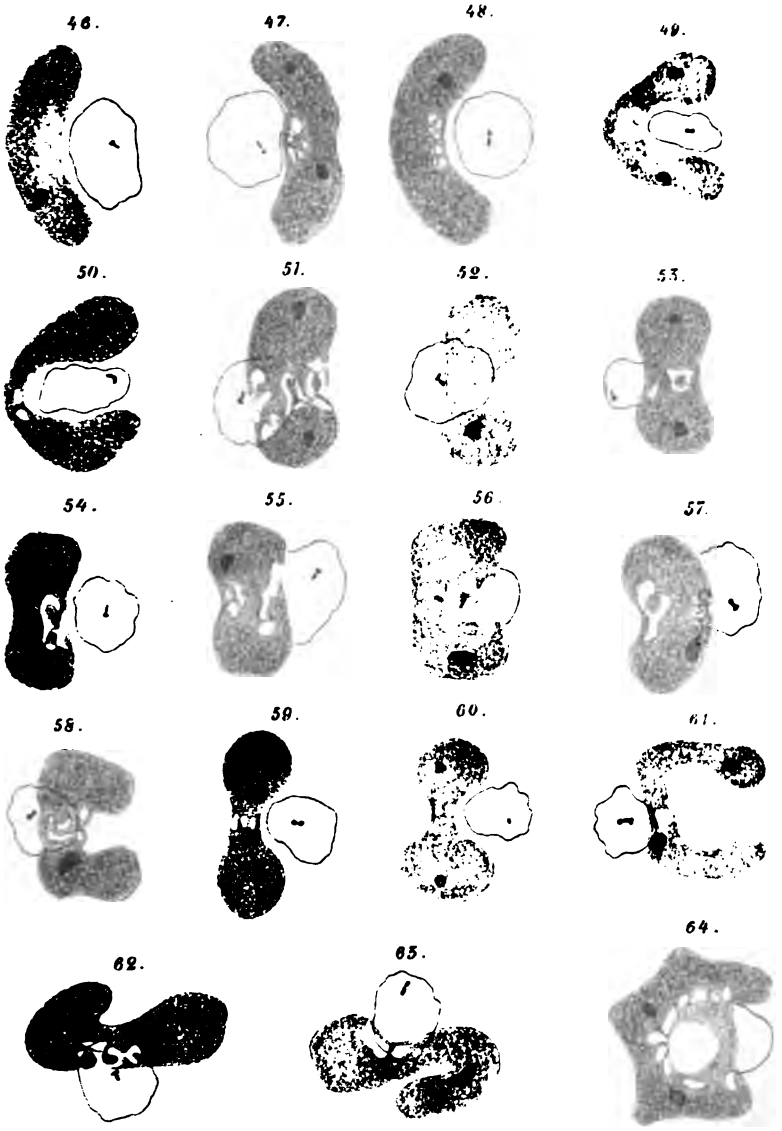
36.

37.

45.

V. Uwira lith.

University of California
LIBRARY
Medical Dept.




Univ... a
V. Uwira lith.
LIBRA...
Medical Department

oft unter einander zusammenhängenden Körpern und Balken besteht, zwischen welchen Züge eines anderen Gewebes liegen. Die in das Tracheal-Lumen vorragenden Höcker haben häufig knorpelartige Consistenz: manche Höcker sind, ebenso wie die Trachealknorpel, verkalkt. Die Schleimhaut der Bronchien ist intensiv hyperämisch, von einer eitrig-schleimigen Masse bedeckt. Aus den kleinen Bronchien entleert sich auf Druck reichlich schleimig-eitriges Secret.

---

Zur mikroskopischen Untersuchung gelangten Stücke aus den verschiedensten Theilen von Larynx, Trachea, Bronchien und Lungen; ausserdem wurde eine Anzahl anderer Organe untersucht. Zur Härtung benutzte ich Alkohol. Die Schnitte wurden zum Theil im frischen Zustande mit dem Rasirmesser, zum Theil nach Celloidin-, bezw. Paraffin-Einbettung hergestellt. Speciell sehr dünne Paraffinschnitte sind für das feinere Verhalten der Amyloid-Substanz zu den übrigen Geweben ganz unentbehrlich, wie auch Wichmann hervorhebt. Unter den verschiedensten Färbemethoden habe ich die besten Resultate mit van Gieson und Methylviolett erzielt; auch das Birch-Hirschfeld'sche Verfahren ergab mir recht gute Resultate.

Das Methylviolett wandte ich in der Weise an, dass die Paraffinschnitte in eine sehr stark verdünnte wässerige Lösung auf etwa 12 Stunden eingelegt wurden. Eine nachträgliche Differenzirung in Essigsäure ist meist nicht nöthig. Als Einschlussmittel benutzte ich nach Birch-Hirschfeld Laevulose. Selbstverständlich benutzte ich auch die Jod-, sowie die Virchow'sche Jod-Schwefelsäure-Reaction.

Das mikroskopische Verhalten ist in den wesentlichen Punkten an den verschiedensten Stellen ein ziemlich übereinstimmendes.

Was zunächst das Epithel anlangt, so ist dasselbe in beinahe allen Schnitten erhalten, zumeist in Form eines mehrzeiligen Cylinderepithels; daneben ist öfter nur eine Schicht Cylinderzellen vorhanden. An vereinzelten Stellen sind die Zellen stark abgeplattet und erinnern sehr an Plattenepithelien. Das unter dem Epithel liegende Capillarnetz ist stark ausgedehnt und mit Blut überfüllt. Das Stratum proprium ist stark verbreitert; in demselben findet sich in der später noch genauer zu beschreibenden Weise die Amyloid-Substanz eingelagert. Das Amyloid reicht manchmal ziemlich nahe an das Auskleidungs-Epithel heran, ohne dasselbe jedoch zu erreichen; meist befindet sich zwischen Epithel und Amyloid noch eine mehr oder weniger starke Lage von Bindegewebe, welche eine intensive entzündliche Infiltration aufweist. Ausserdem finden sich im Stratum proprium zahlreiche, vorzugsweise aus Faser-, aber auch aus Netzknorpel bestehende Ecchondrosen, welche zum Theil deutlich mit dem Perichondrium des Larynx-, bezw. Trachealknorpels im Zusammenhange stehen. Diese Ecchondrosen zeigen vielfach Verkalkung und endochondrale Verknöcherung, auch Bildung von osteoidem Gewebe ist öfter zu beobachten. Die Schleimdrüsen sind an vielen Stellen gut erhalten und unverändert; an anderen Stellen

sind sie ganz verschwunden oder nur noch in Form spärlicher Reste vorhanden. Sehr häufig sind sie stark verändert. Die Veränderungen sind namentlich an der Membrana propria der Drüsen ausgeprägt: dieselbe ist um das Mehrfache verdickt, halskrausenartig gefaltet, manchmal ausgesprochene Amyloid-Reaction, manchmal auch nur das Färbeverhalten des Hyalin darbietend. Die Drüsen-Epithelien sind häufig von ihrer Unterlage abgelöst, schlecht färbbar, gequollen. Im Lumen der Drüsen und der Ausführungsgänge liegen feinkörnige und fadenartige schleimige Gerinnungsmassen, daneben auch Tropfen und Cylinder colloider Substanz. Die Kehlkopfknorpel sind zum grossen Theile verknöchert, zum Theil auch nur verkalkt. Die verschiedensten Stadien der Verknöcherung und Knochen-Resorption sind zu beobachten, vielfach haben sich zwischen den Knochenbälkchen Markhöhlen gebildet, welche mit Fettmark erfüllt sind. Im Gebiete des Perichondrium besteht häufig Knorpel-Neubildung, wobei es sich fast ausschliesslich um Faser-, bezw. Netzknorpel handelt.

Betrachten wir nunmehr die Anordnung der eingelagerten Amyloid-Substanz, so stellt sich dieselbe an verschiedenen Stellen in etwas wechselnder Weise dar. Im Allgemeinen sind die oberflächlicheren Schichten am stärksten betroffen, nach dem Perichondrium zu nimmt die Einlagerung an Masse ab. An Stellen besonders mächtiger Amyloid-Entwicklung sehen wir grosse Bezirke in beinahe diffuser Anordnung von dem Amyloid eingenommen. In den Amyloid-Haufen liegen vielfach vereinzelt oder auch in Gruppen beisammen spindelförmige Bindegewebszüge, Bindegewebs-Faserbündel, manchmal zu mehr oder minder breiten Bändern angeordnet, Heerde kleinzelliger Infiltration, mächtige Riesenzellen, welche mit den noch später zu beschreibenden vollkommen übereinstimmen, sowie noch deutlich erkennbare Drüsenreste. Das Lichtbrechungsvermögen dieser Massen ist kein gleichmässiges: stärker lichtbrechende Zonen wechseln mit schwächer brechenden. Auch gegen die verschiedensten Farbstoffe verhalten sich diese Zonen verschieden.

An anderen Stellen, und dies Verhalten ist das häufigste, tritt das Amyloid in Form verschieden mächtiger Balken, Schollen und Bänder auf, welche gelegentlich confluiren, zumeist aber durch Bindegewebsbalken von wechselnder Stärke von einander getrennt sind. Auch hier sind im Innern vereinzelte Zellen, an der Peripherie sehr häufig Riesenzellen zu constatiren.

Diese Balken sind selten vollständig homogen, manchmal zeigen sie eine deutlich concentrische Schichtung oder auch grobstreifige Anordnung.

Ausserdem tritt das Amyloid auf in Form scharf begrenzter, weniger umfangreicher Cylinder und Balken, welche vielfach mit einander anastomosiren, überhaupt eine typisch plexiforme Anordnung zeigen und auf das lebhafteste an das Verhalten der Zell-Stränge und -Zapfen beim Carcinom erinnern. Wenn schon die Anordnung dieser Massen den Gedanken nahe gelegt hatte, dass dieselben in einem präformirten Canalsystem abgelagert

sind, so wird diese Annahme zur Gewissheit durch den Nachweis einer continuirlichen, diese Röhren auskleidenden Zellschicht. Diese Zellen sitzen unmittelbar dem umgebenden Bindegewebe auf, haben zumeist eine platte Form, häufig aber auch stellen sie mächtige, platte Protoplasma-Massen mit einer Anzahl eingelagerter kleiner, rundlicher oder ovaler Kerne dar. Das Amyloid liegt den Auskleidungszellen unmittelbar an oder es hat sich von denselben auch etwas retrahirt (durch die Härtung), niemals aber finden sich im Lumen rothe Blutkörperchen, Fibrin oder eine andere Gerinnungsmasse. Die Canäle verästeln sich vielfach, häufig sind sie an der einen oder anderen Stelle varicös, ampullenartig aufgetrieben. Eine besondere Wand kommt ihnen, abgesehen von der erwähnten Auskleidung, nicht zu; sie liegen unmittelbar im Bindegewebe, gewöhnlich in der Nähe von Blutgefässen und denselben parallel. Manchmal scheiden sie die Blutgefässe förmlich ein. Nach dem Gesagten kann es kaum mehr zweifelhaft sein, dass diese Canäle nichts Anderes darstellen, als das stark dilatirte Lymphgefäss-System.

Ferner tritt das Amyloid noch auf in Form dünner Platten und Fäden, welche in Saftspalten des Bindegewebes gelagert sind. Auch hier ist die Amyloidmasse hie und da von einer Riesenzelle flankirt. Im Fettgewebe tritt vereinzelt auch Amyloid auf in der Weise, dass es zwischen die Fettzellen, namentlich entsprechend der Anordnung des Blutgefäss-Bindegewebsapparates, eingelagert ist.

Ziemlich häufig ist es endlich auch in dem neugebildeten Faser- und Netzknorpel zu constatiren; es ist hier in wechselnder Menge in die Grundsubstanz eingelagert. In präexistirendem Larynx- und Trachealknorpel habe ich nirgends unzweifelhaftes Amyloid nachweisen können.

Im Blutgefäss-System sind die Venenwände von Amyloid-Einlagerung durchaus frei; der Endothelwandung der Capillaren ist manchmal, aber keineswegs häufig, Amyloidmasse angelagert, so wie wir es bei allgemeiner Amyloid-Erkrankung zu sehen gewohnt sind. Am häufigsten sind die Wände kleiner und kleinster Arterien ergriffen. Diese zeigen auch zumeist endarteriitische und mesarteriitische Veränderungen, welche auf die bestehende allgemeine Arteriosklerose zurückzuführen sind. Ziemlich häufig sind auch recht ausgeprägte hyaline Veränderungen der Media und Adventitia ohne Amyloid-Reaction vorhanden. Das Amyloid selbst tritt bei weniger stark ergriffenen Gefässen gewöhnlich in Form von Flecken und Platten in der hyalin veränderten oder auch intacten Media auf; in vorgerückteren Stadien ist die ganze Media, manchmal auch noch die Adventitia in eine breite amyloide Zone umgewandelt, welche das Lumen, dessen Begrenzung atrophische Endothelien bilden, stark verengert. Manche Amyloid-Balken entsprechen zweifelsohne auch untergegangenen, durch Amyloid ersetzten Arterien. Von den Tunicae propriae der Drüsen ist bereits erwähnt, dass dieselben theilweise intact sind; vielfach sind dieselben aber auch verändert, und zwar ist sowohl einfache hyaline Verdickung mit

oder ohne Einlagerung kleiner amyloider Körner und Platten, als auch vollständiger amyloider Ersatz derselben zu beobachten. Auch hier kann öfter als Endresultat des Processes das Auftreten solider Amyloid-Balken und -Klumpen festgestellt werden.

Bezüglich des tinctoriellen Verhaltens der im Vorstehenden kurzweg als „Amyloid" bezeichneten Masse ist zu sagen, dass dieselbe die für Amyloid als charakteristisch angenommenen Reactionen mit allen üblichen Methoden, sowohl in frischen Rasirmesser-Schnitten, wie auch an Schnitten vom gehärteten Präparate, in durchaus eindeutiger Weise giebt. Allerdings tritt die Reaction, sehr häufig wenigstens, an einem und demselben Klumpen oder an zwei nahe gelegenen Balken in verschiedener Intensität auf, jedoch verhalten sich die entsprechenden Partien bei den verschiedenen Färbemethoden vollkommen übereinstimmend, d. h. die Partien, welche mit Methylviolett das leuchtendste Roth zeigen, färben sich mit Jod auch dunkler braun, und geben bei späterer Nachbehandlung mit Schwefelsäure ganz besonders auffallende, grünblaue bis violette Farbennuancen. Es lässt sich dies an Serienschnitten leicht darthun.

Eine Gesetzmässigkeit in der Lagerung der die Amyloid-Reaction besonders intensiv gebenden Partien, in dem Sinne, dass dieselben vorzugsweise central oder peripherisch in den Balken und Klumpen gelagert wären, konnte ich nicht nachweisen. Ich möchte an dieser Stelle betonen, dass ich als Amyloid nur das angesehen habe, was sich mit Methylviolett deutlich rubinroth färbte, und dass ich ausserdem stets derselben Serie entstammende, mit Jod und Jod-Schwefelsäure behandelte Schnitte zur Controle herangezogen habe. Wenn ich in meinen Präparaten einmal „Mischfarben", „zweifelhaften violetten oder rothvioletten Farbentönen" begegnet bin, so habe ich dieselben nicht berücksichtigt. Im übrigen treten diese „Mischfarben" in sehr dünnen Schnitten, welche sehr langsam in stark verdünnten, eben blos leicht violett aussehenden Methylviolett-Lösungen bei nachträglicher längerer Differenzirung mit Essigsäure gefärbt worden sind, kaum auf.

Wie schon früher erwähnt wurde, bildet das Amyloid keine zusammenhängende Masse, sondern es stellt sich in der geschilderten Art und Weise als verschieden grosse Klumpen dar, welche zwischen sich grössere und kleinere Bezirke freilassen, die aus Grundgewebe oder auch aus neugebildetem Gewebe bestehen. So liegt unter dem Epithel eine Zone von wechselnder Dicke, welche den Charakter eines Granulationsgewebes trägt.

Vereinzeltes Auftreten geringer Massen von Blutpigment weist auf stattgehabte Blutaustritte hin. Auch mehr in der Tiefe liegen Bezirke von Granulationsgewebe. In den tiefen Schichten begegnen wir häufig Zonen von lockerem Bindegewebe, welche z. Th. gänzlich von Amyloid frei sind, z. Th. auch solches enthalten in Form feiner Fäden und Körnchen, welche zwischen den Bindegewebsfibrillen und -Zellen liegen. Anderorts herrscht ein derbes, kernarmes Bindegewebe vor, welches narbig geschrumpft oder auch homogenisirt ist. Sehr häufig zeigt es dann das Färbeverhalten, wie wir es beim sogenannten hyalinen Bindegewebe antreffen. Dieses derbe und homogenesirte Bindegewebe finden wir besonders in den dem Perichondrium naheliegenden Zonen. In den Spalten dieses Gewebes sind ungemein oft Züge von Amyloid zu sehen, welche jedoch von dem Bindegewebe in Methylviolett-Präparaten scharf abgesetzt sind. Bilder, welche als Uebergänge dieses Bindegewebes in Amyloid zu deuten wären, habe ich nicht auffinden können. Auch am fibrillären Bindegewebe habe ich nie das „Amyloidwerden" der Fasern beobachten können; im Gegentheil, gerade hier sieht man bei Immersion sehr deutlich, wie das Amyloid sich zwischen den Fasern vorschiebt und sie auseinanderdrängt. Allenthalben im Bindegewebe überrascht das ungemein häufige Auftreten von Mastzellen. In den Spalten des fibrillären (auch des homogenisirten) Bindegewebes sowohl, als auch ganz besonders in dem lockeren Bindegewebe begegnet man ausserordentlich häufig, und zwar in allen von den verschiedensten Stellen stammenden Schnitten, einer colloidartigen Masse[1]), welche in Form kleinster Tröpfchen bis zu grossen Tropfen auftritt, die confluiren können und dann kleeblattartige Figuren bilden. Diese Masse färbt sich mit Methylviolett blauviolett, nach van Gieson gelb mit einem deutlichen Stich in's Grünliche. (Die im Lumen von Drüsen und Drüsen-Ausführungsgängen liegenden colloidartigen Massen haben eine mehr braungelbe Farbe und entbehren des grünen Farbentones.) Dieser Befund ist namentlich zu erheben in Bezirken, welche von Amyloid ganz frei sind oder solches nur in geringer Menge enthalten, dabei aber in der Nähe grösserer Amyloid-Ablagerungen gelegen sind. Die weiter vom Amyloid

[1]) Auch Lesser hat in seinem Falle solche Colloidkugeln gesehen.

entfernten Partien oder Schnitte, welche kein Amyloid enthalten, sind hiervon frei.

Die Zellen, welche in diesen, Colloidtropfen enthaltenden Bezirken liegen, zeigen mannigfache Veränderungen. Zunächst fallen zahlreiche, stark geblähte Bindegewebszellen auf, deren Protoplasma eine stärkere Körnung zeigt wie gewöhnlich und sich mit Protoplasma-Farben (Pikrinsäure, Eosin) intensiver färbt; die Kerne sind jedoch gut färbbar. Dann treten in solchen Zellen im Protoplasma feine, stark färbbare Körner und kleine Tröpfchen auf, welche jedoch beide keine Amyloid-Reaction geben. Die Zellkerne sind meistens nicht mehr gut färbbar. Das Färbeverhalten der Tröpfchen stimmt vollständig mit dem der frei im Gewebe liegenden überein, während die Körner durch van Gieson einen mehr braungelben Farbenton annehmen. Mit Methylviolett färben sich die Körner in der gleichen Weise, wie die Tröpfchen, aber intensiver. Von Pigmentkörnern lassen sich diese Körner sehr leicht durch ihre Naturfarbe, sowie durch ihr abweichendes Verhalten gegenüber dem Methylviolet unterscheiden. Deutliche Amyloid-Reaction gebende Zellen, oder Zellen mit unzweifelhaften amyloiden Einschlüssen habe ich nicht beobachtet. Auch die Riesenzellen geben niemals Amyloid-Reaction.

Zu erwähnen ist noch die sehr verbreitete und ausgesprochene Atrophie der im Innern der Amyloidblöcke gelegenen Bindegewebs- und Riesenzellen. Dieselbe äussert sich in einer Volumens-Verminderung des Zell-Leibes und karyolytischen Processen. Die glatte Musculatur der Pars membranacea tracheae zeigt gleichfalls vielfach starke Atrophie; die Amyloid-Substanz schiebt sich häufig zwischen die einzelnen Muskelzellen, wobei jedoch deren Protoplasma scharf vom Amyloid abgegrenzt ist.

In den vom Amyloid weniger oder nur ganz gering betroffenen Abschnitten, wie im untersten Theile der Trachea und den Stamm-Bronchien, ist die Lagerung des Amyloids in Lymphgefässen besonders deutlich. Die übrigen Gewebselemente zeigen, ausser entzündlichen Erscheinungen, keine Besonderheiten. In der Lunge herrscht in den verschiedensten Abschnitten ein übereinstimmendes Bild; es besteht starkes Emphysem, viel-

fach sind Alveolen mit Blut erfüllt, in den Alveolar-Lumina sind häufig Corpora amylacea anzutreffen. Ausserdem sind sehr ausgesprochene Anthrakose und bindegewebige Schwielen, welche z. Th. verkalkt sind, nirgends aber Amyloid vorhanden.

Die Bronchialstämme verschiedenster Grösse sind gleichfalls von Amyloid frei und zeigen das Bild einer intensiven chronischen Bronchitis. Die peritrachealen und peribronchialen Lymphdrüsen sind bindegewebig indurirt, frei von Amyloid.

Ausserdem wurden mikroskopisch untersucht Stücke von Zunge, Oesophagus, Schilddrüse, Herzmuskel, Magen, Darm, Leber, Milz, Nieren, Prostata, Harnblase.

Alle diese Organe erwiesen sich als von Amyloid durchaus frei, und zeigten im Wesentlichen nur die den makroskopischen Befunden entsprechenden Veränderungen.

Analysiren wir die im Vorstehenden geschilderten makroskopischen und mikroskopischen Befunde, so fällt, neben der Hauptveränderung an den uns hier interessirenden Organen, das Vorhandensein einer starken chronischen Entzündung und die Bildung multipler Ecchondrosen und Exostosen auf. Das Bild dieser letzteren entspricht vollständig den z. Zt. von Virchow in den „krankhaften Geschwülsten“ gegebenen Schilderungen. Bezüglich der feinern Structur-Verhältnisse und der Entstehung dieser Geschwülste möchte ich mich der Beschreibung und der Ansicht von Recklinghausen's[1]) anschliessen, nach welchem diese Bildungen auf „eine Metaplasie gewisser Bindegewebsstränge, welche vom Perichondrium in die bedeckende Schleimhaut ausstrahlen, zu Knorpel- und Knochengewebe“ zurückzuführen sind. In der vorhandenen chronischen Entzündung könnte eventuell das irritative Moment für diese Umwandlung gesehen werden.

Die hauptsächlichste Veränderung aber besteht in dem Auftreten von localem, tumorförmigem Amyloid. Das makroskopische Verhalten, das Freisein der übrigen Organe von Amyloid, sowie die mikrochemischen Reactionen berechtigen zu diesem

[1]) Ueber die multiplen Ecchondrosen der grossen Luftwege. Verhandlung der patholog. Gesellschaft. I. Tagung, Düsseldorf 1898.

Titel. Ganz besonders auffallend ist das Lagerungs-Verhältniss des Amyloids. Da, wo es nur in sehr geringer Menge auftritt, liegt es ausschliesslich in den Spalten und Lücken des Bindegewebes, welche wir als die Wurzeln des Lymphgefäss-Systems ansehen müssen (von Recklinghausen.) Weiterhin treffen wir das Amyloid als Ausguss der auf das Deutlichste als Lymphgefässe charakterisirten Röhren. Aber auch da, wo das Amyloid in zusammenhängenden Massen sich mehr oder minder diffus über grössere Bezirke erstreckt, lässt sich vielfach erkennen, dass diese zusammenhängenden Massen durch Vereinigung ursprünglich getrennter Balken oder Schollen entstanden sind. Die Contouren dieser Balken lassen sich häufig noch erkennen, sei es, dass sie durch Unterschiede in der Anordnung der Amyloid-Substanz (z. B. concentrische Schichtung), sei es, dass sie durch circulär verlaufende Bindegewebszüge oder auch durch die um die Balken noch ganz oder theilweise erhaltene Endothelmembran hervortreten.

Die Vereinigung der Schollen und Balken dürfte in der Weise sich vollzogen haben, dass entweder das zwischenliegende Bindegewebe durch einfache Druckatrophie zu Grunde gegangen ist, oder dass dasselbe durch eine immer weiter fortschreitende amyloide Infiltration, welche die Einzel-Elemente auseinanderdrängt, zu einer Verbindungsbrücke benachbarter, ursprünglich getrennt gewesener Amyloidmassen wird. Viele Schollen und Balken mit grobstreifiger Anordnung deuten darauf hin, dass sie aus einer Vereinigung parallel laufender, in den Bindegewebsspalten gelegener Streifen durch Atrophie des Zwischengewebes — diese Atrophie ist sehr häufig zu constatiren — hervorgegangen sind. Für die Amyloid-Balken mit deutlich concentrischer Schichtung endlich ist, nach vielfachen Bildern zu schliessen, es am Wahrscheinlichsten, dass sie, zum grossen Theile wenigstens, in der früher schon erwähnten Weise zu Grunde gegangenen und amyloid ersetzten Arterien und Drüsen-Elementen entsprechen. Jedenfalls kann nach dem Vorstehenden gesagt werden, dass die Amyloid-Substanz vorzugsweise in den verschiedenen Abschnitten des Lymphgefässsystems gelagert ist.

Dass eine Ablagerung von Amyloidmasse bei dem localen Amyloid im Lymphgefäss-System vorkommt, ist schon von

Reymond, von Hippel, Krauss (a. a. O.), Solomin angedeutet, bestimmt ausgesprochen und nachgewiesen ist es von M. B. Schmidt (a. a. O.) worden. Letzterer hat auch zuerst erkannt, dass die Riesenzellen, welche sich an den verschiedensten Punkten finden, Abkömmlinge der Lymphgefäss-Endothelien sind. Ich habe an anderer Stelle[1]) darauf aufmerksam gemacht, dass aus Lymphgefäss-Endothelien riesenzellenartige Bildungen unter den verschiedensten Verhältnissen entstehen. Die im vorstehenden Falle beobachteten Riesenzellen sind den von mir früher bei Lymphgefäss-Dilatation und Lymphangitis proliferans beschriebenen sehr ähnlich; sie entsprechen vollkommen den von Schmidt geschilderten und abgebildeten Elementen, so dass ich von einer eingehenden Schilderung oder Abbildung Abstand nehmen zu können glaubte. Die Frage, ob die Riesenzellen als sogenannte Fremdkörper-Riesenzellen oder nur als Ausdruck einer Lymphangitis proliferans in dem früher von mir erwähnten Sinne aufzufassen sind, möchte ich offen lassen; für beide Anschauungen sind Anhaltspunkte vorhanden. Uebrigens sind beim localen Amyloid Riesenzellen schon vor Langem beobachtet worden, zuerst von Leber[2]), dann auch von Mandelstamm und Rogowitzsch[3]), von Ljubimow[4]) bei Conjunctival-Amyloid. Die Riesenzellen, welche Ljubimow bei der subcutanen Implantation von Amyloid-Stückchen beobachten konnte, sind anderer Natur und sicher als Fremdkörper-Riesenzellen aufzufassen.

Auch wir haben in dem vorstehenden Falle neben dem ächten Amyloid eine Reihe von Substanzen constatiren können, welche zur Gruppe der von v. Recklinghausen mit dem Sammelnamen „Hyalin“ bezeichneten Materien gehören. Lubarsch[5]) hat die Klebs'sche Eintheilung der hyalinen Substanzen dahin modificirt, dass er unterscheidet:

[1]) Glockner, Ueber das Vorkommen von ein- und mehrkernigen Riesenzellen u. s. w. Ziegler's Beiträge, Band XXVI, S. 73 u. f.
[2]) v. Graefe's Archiv f. Ophthalmologie. Bd. XIX u. XXV.
[3]) Ebenda, Bd. XXV.
[4]) Ref. Centralblatt f. patholog. Anatomie. X. Band, No. 16/17.
[5]) Ergebnisse der allgem. Pathologie und pathol. Anatomie der Menschen und der Thiere. II. Abtheilung 1895, S. 204.

I. Secretorisches und degeneratives intracellulär gebildetes Hyalin (Colloid)
   a) epitheliales
   b) conjunctivales.

II. Extracellulär entstehendes Coagulations-Hyalin
   a) hämatogenes
   b) conjunctivales.

Adoptiren wir dieses Schema, so können wir unsere Befunde folgendermaassen rubriciren:

Ad Ia: Die im Lumen von Drüsen und Drüsen-Ausführungsgängen gefundenen Massen, welche wir als „Colloid" bezeichnet haben.

Ad Ib: Die gleichfalls als „Collorid" bezeichneten, frei im Gewebe liegenden Tropfen, sowie die feinen Tröpfchen und Körner im Innern von Zellen.

Ad IIb: Die hyaline Entartung der Gefässwandungen und der Membrana propria von Drüsen, ferner das von uns als „sogenanntes hyalines Bindegewebe" bezeichnete Gewebe. Vielleicht könnte man hierher auch noch die theilweise hyaline Grundsubstanz des neugebildeten Faser- und Netzknorpels rechnen.

Ein solches Vorkommen hyaliner Substanzen neben Amyloid ist von einer grossen Anzahl von Autoren festgestellt worden, und man hat hieraus und aus manchen gemeinsamen Eigenschaften auf eine nahe Verwandschaft und enge Beziehungen dieser Stoffe untereinander geschlossen. Eine Reihe von Untersuchungen hat dargethan, dass Hyalin in Amyloid übergehen kann (Zahn, Wild, Stilling, Lubarsch u. A.); andere Beobachtungen (Litten, Rählmann, Ljubinow) beweisen, dass Amyloid in Hyalin übergehen kann. Immerhin dürfte Rählmann zu weit gegangen sein, wenn er sagt, dass in der Conjunctiva dem Auftreten der Amyloid-Substanz stets ein Stadium hyaliner Degeneration vorangehe.

Auch die von mir erhobenen Befunde sind durchaus geeignet, die Annahme des Ueberganges von Hyalin in Amyloid zu stützen.

Für eine solche Annahme spricht namentlich der Umstand, dass in grossen Schollen einzelne Partien keine scharfe Amyloid-

Reaction geben, sondern sich im Färbeverhalten vielmehr dem Hyalin nähern, ferner dass in den Arterienwänden und den Tunicae propriae der Drüsen das Amyloid vorzugsweise in dem bereits hyalin veränderten Gewebe auftritt. Dagegen könnte eventuell bis zu einem gewissen Grade sprechen, dass man a priori gerade in den Partien, wo noch wenig Amyloid vorhanden ist, eine ausgesprochene hyaline Degeneration erwarten sollte, was im Allgemeinen nicht der Fall ist.

Noch schwieriger gestaltet sich die Frage der Aetiologie und Histogenese des localen Amyloids. Dass die aetiologischen Verhältnisse beim localen Amyloid anders liegen müssen, wie bei der allgemeinen Amyloid-Erkrankung, ist von vornherein klar; ja, es erscheint sogar zweifelhaft, ob beiden Erkrankungen mehr gemeinsam ist, als das Auftreten einer Masse, welche, wie wir weiterhin sehen werden, auch dem gesunden Organismus nicht fremd ist. In unserem Falle ist die zum Tode führende Krankheit, die Pyelonephritis, aller Wahrscheinlichkeit nach jüngeren Datums und das Amyloid des Respirations-Tractus stellt wohl einen weit älteren Process dar, der nicht in Abhängigkeit von der Pyelonephritis gebracht werden kann. In ganz ähnlicher Weise fehlen auch in den anderen Beobachtungen solche Krankheiten, welche vorzugsweise als aetiologische Momente für die allgemeine Amyloid-Erkrankung angesehen werden. Angeschuldigt ist dann auch die Syphilis worden, doch war eine solche nur in den Fällen von Ziegler und Lesser vorhanden; in allen anderen Fällen waren Anhaltspunkte hierfür nicht zu erheben oder Lues konnte direct ausgeschlossen werden.

Auch in unserem Falle waren keine Anzeichen für Syphilis vorhanden, wenn man von der fibrösen Orchitis absieht. Verhältnissmässig häufig dagegen trat das Amyloid in Tumoren auf, so in Fibromen in den Fällen von Burow-Neumann, Rabe, v. Schrötter, Zahn; in En-, bezw. Ecchondrosen in den Fällen von Lesser, Zahn, Balser. Vielleicht kann auch unser Fall hier herangezogen werden. Zu erwähnen wäre an dieser Stelle noch, dass gelegentlich in Tumoren, bei denen dann meist eine sehr ausgedehnte hyaline Degeneration vorhanden ist, Amyloid auftreten kann (Lubarsch, a. a. O.).

Hierher möchte ich auch den Fall von Hildebrand[1]) zählen. Vielleicht wäre auch die Klebs'sche Beobachtung vom Auftreten von Amyloid in einem harten Schanker hierher zu rechnen, obwohl es sich hier ja nicht um eine eigentliche Geschwulst handelt. Immerhin tritt in allen diesen Fällen die Amyloid-Bildung gegenüber der Haupt-Läsion, der Neoplasma-, bezw. Granulationsgeschwulst-Bildung, so sehr in den Hintergrund, dass diese Bildungen auf den Namen „locales, tumorförmiges Amyloid" eigentlich kaum Anspruch machen können.

Schmidt hat auf die eigenthümliche Thatsache aufmerksam gemacht, dass alle bis zum Erscheinen seiner Arbeit bekannt gewordenen Fälle Organe betreffen, deren Bindegewebe eine perichondrale, bezw. parachondrale, jedenfalls mit knorpel- und knochenbildenden Fähigkeiten begabte Natur habe, und dass die Amyloidbildung in diesen Fällen mit der Knorpel- und Knochen-Production in einem gewissen Zusammenhange stehe". Diese Regel ist nun allerdings durch das Harnblasen-Amyloid Solomin's durchbrochen worden, dagegen passt sie auf unseren Fall sehr gut. Seitdem sind die hochinteressanten Untersuchungen Krawkow's[2]) (aus dem Schmiedeberg'schen Laboratorium) erschienen, welche dargethan haben, dass die Amyloid-Substanz im Wesentlichen aus zwei Componenten besteht: einem Eiweisskörper und der Chondroitin-Schwefelsäure, welche an den ersteren fest gebunden ist. Die Farben-Reactionen des Amyloids scheinen nach Krawkow einzig und allein von der Chondroitin-Schwefelsäure abhängig zu sein. Diese letztere findet sich auch im normalen Körper und zwar im Knorpel (Schmiedeberg), ferner in den Geweben, welche reichliche Mengen elastischer Elemente enthalten (Netzknorpel, Ligam. nuchae, Aortenwand). Aber auch das Amyloid, oder mindestens ein demselben sehr nahe stehender Körper, findet sich im normalen Körper und ist von Krawkow aus der Aortenwand des Rindes dargestellt worden. Allerdings sind die darin enthaltenen Mengen sehr gering, so dass die Substanz gewissermaassen nur in einer ausserordentlich starken Verdünnung in diesen Organe ent-

[1]) Dieses Archiv, Band 140, S. 249.

[2]) 132 Beiträge zur Chemie der Amyloid-Entartung. Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie, Band 40, S. 195 u. f.

halten ist, woraus sich die Thatsache erklären lässt, dass sie normaliter daselbst weder zu sehen, noch durch Farben-Reactionen sichtbar zu machen ist.

Auffallend ist in unserem Falle auch der Umstand, dass die Bindegewebsstränge des Perichondrium, welche, mit reichlichen, elastischen Fasern gemischt, — wie sich namentlich mit der Orceinfärbung sehr schön zeigen lässt —, nach von Recklinghausen (a. a. O.) in die bedeckende Schleimhaut ausstrahlen, vielfach Knorpel-Neubildung, aber auch häufig reichliche Amyloid-Depots erkennen liessen, ferner, dass von den knorpligen Elementen nur der neugebildete, nie aber der präexistente Knorpel Amyloid-Ablagerung zeigte. Wohl war auch im Centrum der Trachealringe in der hyalinen Grundsubstanz öfters eine stark lichtbrechende Substanz zu constatiren, welche sich mit Jod rothbraun färbte, aber nie eine unzweifelhafte Amyloid-Reaction gab. Ich möchte diesen Stoff mit Wahrscheinlichkeit für Glykogen halten, welcher im Knorpel ja häufig angetroffen wurde.

Bei Berücksichtigung dieser Thatsache einerseits und der Krawkow'schen Befunde andererseits möchte ich den von M. B. Schmidt aufgestellten, oben citirten Satz dahin modificiren, dass locales Amyloid fast ausnahmslos nur in solchen Organen auftritt, welche reichliche Mengen elastischer Elemente enthalten. Dieser Satz passt auch vollkommen auf das relativ häufige Vorkommen von Amyloid in der Conjunctiva des Auges. Den wahrscheinlichen Grund hierfür müssen wir in der chemischen Natur des elastischen Gewebes suchen, welches einen wichtigen, für die Farben-Reactionen ausschlaggebenden Componenten der Amyloid-Substanz enthält, welcher sonst im normalen Körper, wie es scheint, nur noch dem Knorpel zukommt. Andererseits wird aus dem gleichen Grunde die häufige „Metaplasie" solchen, mit elastischen Fasern gemischten Bindegewebes zu Knorpel leichter verständlich.

Wenn man nun diesen gewissen „Bindegewebssträngen" im Sinne von v. Recklinghausen die Fähigkeit zuerkennt, einerseits Knorpel zu bilden, wie v. Recklinghausen betont hat, andererseits ihnen aber auch eine gewisse Bedeutung für die Ablagerung, bezw. Entstehung des Amyloids beimisst, wie man nach dem oben Erörterten doch wohl muss, so liegt

es nahe, mit M. B. Schmidt diese beiden Processe in eine Linie zu setzen und für beide celluläre Leistungen anzunehmen. Die Knorpel-Bildung stellt zweifelsohne keinen einfachen degenerativen Process dar, sondern beruht auf einer Metaplasie, d. h. einer cellulären Leistung. Auch die Amyloid-Bildung stellt nicht einen einfach degenerativen Process dar, bei welchem die in Frage kommende Substanz in der Zelle auftritt und die letztere hierauf zu Grunde geht, wie z. B. bei der fettigen Degeneration. (Damit soll aber keineswegs gesagt werden, dass die Amyloid-Erkrankung nicht zu den regressiven Vorgängen gehöre.)

Von allen neuern Beobachtern wird übereinstimmend ausgesagt, dass das fertige Amyloid nicht im Innern der Zellen auftritt, sondern ausserhalb derselben, und dass das Zugrundegehen der letzteren im Wesentlichen secundär durch Druckatrophie bedingt sei. Namentlich Wichmann vertritt diesen Standpunkt mit besonderer Bestimmtheit. Auch ich habe niemals amyloid veränderte Zellen beobachtet, ebensowenig eine Amyloid-Degeneration von Bindegewebsfasern. Eine eventuelle directe amyloide Umwandlung konnte ich nach meinen Präparaten nur annehmen für Gewebe, welche bereits hyalin verändert waren, wie die Tunicae propriae der Schleimdrüsen, die Wandungen mancher Gefässe, die nicht Amyloid-Reaction gebenden Partien der grossen Blöcke. Allenthalben sonst trat das fertige Amyloid zwischen den Bindegewebsfasern, in den Spalten des Gewebes oder als Ausguss von Lymphgefässen auf. —

Nach von Recklinghausen[1]) kann man sich die Entstehung des Amyloids im Allgemeinen in der Weise denken, dass „aus den Zellen des Organs homogenes Material austritt und von dem Gewebssaft, indirect von dem Blute bespült, wie die Schleimklumpen anschwillt und zusammenfliesst, um sich dabei in Knollen, Balken oder Netze zu formen".

Für diese Hypothese scheinen mir verschiedene, in meinem Falle erhobene Befunde zu sprechen. Ich konnte in Zellen vielfach das Auftreten einer homogenen flüssigen Substanz feststellen. Ob die Substanz durch Secretion oder degenerative Processe

[1]) Allgem. Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung, Deutsche Chirurgie, Lieferung 2 und 3 1883.

im Protoplasma entsteht, wage ich mit Sicherheit nicht zu entscheiden; Letzteres scheint mir übrigens wahrscheinlicher zu sein. Für die Annahme einer phagocytären Aufnahme dieser Substanz in's Zellprotoplasma lagen keinerlei Anhaltspunkte vor. Ferner war eine homogene flüssige Substanz, welche mit der ersteren identisch ist, soweit man dies aus dem optischen Verhalten und der mikroskopischen Reaction folgern darf, in den Spalten des Bindegewebes, den Saftcanälchen, welche wir als Wurzeln der Lymphgefässe ansehen müssen, zu constatiren. Weiterhin war in den Gewebsspalten öfters eine schollige, amorphe Masse zu finden, welche keine deutliche Amyloid-Reaction gab und sich nach van Gieson braungelb färbte. Endlich sahen wir dann unzweifelhaftes Amyloid als Ausguss von Lymphgefässen. Einen sicheren Uebergang dieser Stoffe in einander habe ich nicht gesehen, doch möchte ich hierauf keinen sehr grossen Werth legen, da die sogenannten „Uebergangsbilder", welche auf feinsten Farbennuancen beruhen, kaum objectiv verwerthbar sind. Immerhin ist das Auftreten dieser Substanzen neben einander in der geschilderten Weise ein so auffallendes, dass, für den vorliegenden Fall wenigstens, ein Uebergang derselben in einander mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit angenommen werden darf und ihnen somit eine Rolle bei der Entstehung des Amyloids zugeschrieben werden muss. Bei der tropfbar flüssigen Natur dieser „colloiden" Substanz ist es weiterhin durchaus erklärlich, dass dieselbe aus den Wurzeln des Lymphgefäss-Systems, den Saftspalten, auch in das eigentliche Lymphgefäss-System gelangt. Hier sowohl, wie in den Saftcanälchen steht nun die Colloidmasse unter dem weiteren Einflusse der circulirenden Lymphe, bezw. der Gewebsflüssigkeit. Gerade der Umstand, dass eine Erfüllung der kleinen Lymphgefässe mit der Colloidmasse nicht zu constatiren war, wohl aber mit fertigem Amyloid, scheint es mir wahrscheinlich zu machen, dass bei genügender Circulation der Gewebsflüssigkeit und unter ihrem Einflusse nunmehr die Umwandlung dieses Stoffes in die Amyloid-Substanz erfolgt. Diese Umwandlung scheint, nach der starken Dilatation zu schliessen, unter bedeutenden Quellung und unter gleichzeitiger Consolidirung vor sich zu gehen.

Diese Auffassung des Processes setzt also im Wesentlichen zwei Factoren voraus: erstens einen Antheil des Gewebes und zweitens einen Antheil des Blutes, bezw. der Gewebsflüssigkeit, welche man als eine Art von Infiltration ansehen kann. Wie bereits weiter oben angedeutet, kann jedoch dieser Bildungsmodus nur für einen Theil des Gesammt-Amyloids Geltung haben, nehmlich für den Theil, welcher im Lymphgefäss-System im weitesten Sinne des Wortes gelagert ist.

Auf das Amyloid in den Tunicae propriae der Drüsen und den Gefässwandungen passt er nicht, doch kommen uns hier wieder die Resultate der Krawkow'schen Untersuchungen zu Hülfe: haben wir es doch mit Geweben zu thun, welche reichlich elastische Elemente und darin die Chondroitin-Schwefelsäure enthalten, während der Eiweisscomponent ganz oder theilweise von der Gewebsflüssigkeit geliefert werden kann. —

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Zahn in Genf, spreche ich meinen besten Dank aus für die gütige Ueberlassung des Materials und für das Interesse, welches er der Arbeit entgegengebracht hat.

# Inhalts-Verzeichniss

zu Bd. CLI—CLX des Archivs.[1])

## I. Namen der Verfasser von Original-Aufsätzen.


**A.**

Abée, Conrad, VII. 519.
Albrecht, Paul Arnold, VI. 285.
Albu, A., VII. 1.
Arnheim, G., IV. 300.
Arnold, J., V. 165. VII. 424. IX. 101.
Arnsperger, Hans, VI. 1.
Aron, E., VII. 550. X. 226.
Askanazy, Max, VIII. 407.

**B.**

Bähr, Ferdinand, VI. 405. VIII. 585.
Ballowitz, E., X. 574.
Baracz, Roman von, IX. 491.
Bauer, Eduard, VI. 529.
Becher, J. A., VI. 62.
Bender, Otto, IX. 86.
Berger, H., II. 525.
Beyfuss, G., V. 322.
Bier, August, III. 306, 434.
Biffi, Ugo, II. 130.
Binaghi, Roberto, VI. 245.
Bindi, F., I. 181.
Binswanger, O., II. 525. IV. 389.
Blum, F., VIII. 495.
Blumenreich, Robert, X. 35.
Böhm, Arthur, II. 261.
Borrmann, Robert, I. Suppl. 151. VII. 297.
Brenner, Martin, VIII. 253.
Brero, C. P. van, III. 151.
Brosch, Anton, III. 161, 347.
Buday, Koloman, VI. 395.
Busse, Otto, I. Suppl. 66. VII. 346, 377.

**C.**

Cassirer, III. 89.
Christomanos, Anton, A., VI. 582.
Ciagliński, Adam, III. 401.
Cohén, Friedrich, VIII. 524.
Cordes, Hermann, I. 402.

**D.**

Däubler, Karl, II. 218.
Davidsohn, Carl, V. 382, 399. IX. 570. X. 538.
Dienst, Arthur, IV. 81.

**E.**

Eberth, C. J., III. 60, 71. VIII. 387.
Ebstein, Wilhelm, IV. 349. V. 571, 587. VIII. 188, 514.
Eichhorst, Hermann, I. 285.
Eiselsberg, Freih. von, III. 1. IV. 569.
Ellenbeck, J., VIII. 199.
Engel, C. S., III. 537.
Engelhardt, G., VIII. 556, 568.


[1]) Um unnöthige Wiederholungen zu vermeiden, werden die Citate nur für die Bände der 15. Folge gegeben. Für die Zahl der Gesammtreihe der Bände ist also jedesmal CL hinzuzudenken.

Engert, Felix, X. 19.
Ernst, Paul, I. 69. II. 418.

F.

Feldbausch, V. 135.
Fraenkel, Eug., V. 507.
Franke, Richard, IV. 363.
Freudweiler, Max, VIII. 64.
Freund, G., VI. 151.
Friedemann, Ulrich, IX. 541.
Fütterer, Gustav, X. 394.
Fujinami, Akira, II. 61, 193. IX. 447. X, 203.

G.

Glaeser, E., IV. 250.
Glaser, F., IV. 291.
Glockner, Adolf, X. 583.
Glogner, Max, VIII. 444.
Grawitz, Paul, VIII. 1, 586.
Grohé, B., V. 428.
Grünwald, L., VIII. 297.
Gurlt, E., II. 552.

H.

Habel, A., III. 75.
Haga, II. 1.
Hamburger, H. J., VI. 329.
Hansemann, D., IV. 380. VI. 407.
Hanser, G., IV. 335.
Heile, X. 148.
Heimann, Ernst, II. 298.
Heinz, R., V. 44. X. 365.
Heinze, Paul, III. 466.
Henke, F., IV. 233.
Hildebrandt, H., VIII. 426.
Hinsberg, Victor, II. 403.
Hirschfeld, Hans, III. 335.
Hochhaus, H., IV. 320.
Hofmann, A., I. 488. X. 235.
Honigmann, G., II. 191.

I.

Israel, James, I. 471.
Israel, O., IV. 383. VI. 603.

J.

Jacobsthal, H., IX. 351, 361.
Jacoby, Martin, VII. 235.
Jarotzky, A. J., VI. 409.
Joachimsthal, G., I. 429.

K.

Kalischer, Otto, V. 486.
Kapsammer, Georg, II. 157.
Karltreu, Arthur, Ritter, Bielka von II. 545.
Kartulis, Stephan, II. 474.
Kaufmann, Eduard, IV. 1.
Klein, Gustav, IV. 63.
Knauss, K., III. 29.
Koch, Max, VII. 1.
Kocher, Theodor, V. 532.
Kohn, Hans, VIII. 581.
Koller, Arnold, VI. 115.
Kolster, Rud., V. 388.
Kottmann, Walther, X. 75.
Kozlowsky, B., VII. 191.
Kramer, S. P., VI. 188.
Kramsztyk, Julian, III. 401.
Krawkow, N., II. 397.
Krompecher, E., I. Suppl. 1.
Kühne, Franz, VIII. 345.
Kurimoto, Tomei, VIII. 148.

L.

Laqueur, VIII. 466.
Lejeune, A., V. 396.
Lewy-Dorn, V. 591.
Limacher, Franz, I. Suppl. 113.
Linser, Paul, VII. 281.
Löwenbach, Georg, VII. 485.
Loewy, A., I. 220.
Lubarsch, O., I. 546.
Lukjanow, S. M., III. 158.

M.

Magnus-Lewy, Adolf, II. 107
Malkoff, G. M., IX. 566.
Manasse, Paul, IX. 117.
Manfredi, Luigi, V. 335.

Marcuse, Bernhard, X. 186.
Maudach, Friedrich von, VI. 94.
Maximow, Alexander, I. 297. III. 353. X. 95.
Mayer, Georg, X. 324.
Merk, Ludwig, III. 421.
Michaelis, Walter, VI. 181.
Mies, Joseph (†), VII. 90.
Miura, M., V. 316.
Moraczewski, W. v., I. 22. V. 11. IX. 221.
Morpurgo, B., I. 181. II. 550. VII. 172.
Most, IV. 138.
Munk, Hermann, IV. 177.
Muns, N. R., V. 401.
Myer, J. S., IV. 529. IX. 365.

**N.**

Naegeli, Otto, X. 426.
Nehrkorn, Alex., I. 52, 63. IV. 559.
Neumann, E., II. 241. VIII. 456. IX. 173. X. 472.
Noetzel, W., I. 7.
Nowak, Julius, II. 162.

**O.**

Oberndorfer, Siegfried, IX. 179.
Oberwarth, III. 292.
Odenius, O., V. 465.
Oestreich, R., I. 189. VII. 475. X. 475.
Ophüls, W., I. 513.
Orth, J., VIII. 404.
Orthmann, E. G., V. 220.

**P.**

Pappenheim, A., I. 89. V. 123. VII. 19. XI. 40. X. 1, 307.
Petrén, Gustaf, I. 346, 438.
Petrén, Karl, I. 346, 438.
Pick, Ludwig, VI. 507.
Pierallini, Galileo, X. 173.
Pincus, Ludwig, III. 221.
Pförringer, S., VIII. 126.
Placzek, S., VIII. 105.
Prowe, VII. 458. X. 504.

**R.**

Rau, Felix, III. 22.
Reach, Felix, VIII. 288.
Reich, C., X. 378.
Reinecke, W., VI. 190.
Ribbert, Hugo, I. 381. V. 201. VI. 164. VII. 106.
Ricker, G., VIII. 199.
Richter, Paul Fried., I. 220.
Rindfleisch, Walther, V. 379.
Ritter, Carl, VII. 329.
Roth, Wilhelm, IV. 466.

**S.**

Saalfeld, Edmund, VII. 77.
Sacerdotti, Cesare, IX. 152.
Salkowski, E., VII. 416.
Saltykow, S., III, 207.
Salvioli, J., V. 98.
Scagliosi, G., II. 487.
Schaffner, Gustav, II. 1.
Scheier, Max, VII. 339.
Schlesinger, Eugen, IV. 501.
Schmauch, G., VI, 201.
Schmaus, Hans, II, 261.
Schmidt, Martin B., V. 557. VIII. 466.
Schmidt, Moritz, VI. 190.
Schmieden, V., IX. 290.
Schreiber, III. 147.
Schrohe, Theodor, VI. 37.
Schuchardt, Karl, IV. 46.
Schüller, Max, I. 176.
Schultze, Fr., VIII. 583.
Schürmayer, B., II. 459.
Schwalbe, Ernst, VIII. 80.
Schweitzer, Heinrich, II. 337.
Selberg, F., X. 552.
Senger, Emil, IV. 263.
Siegert, F., III. 251.
Silberstein, D., VII. 183.

Simmonds, M., III. 138.
Sklifossowsky, P., III. 130.
Slawyk, VII. 475.
Sokolowsky, R., IX. 521.
Spangaro, V. 98.
Spude, III. 60.
Stahr, Hermann, I. Suppl. 97.
Stein, Richard, IX, 322.
Sternberg, Wilhelm, II. 207.
Storch, E., VII. 127, 197.
Strauss, H., IV, 529. IX. 365.
Strube, Georg, I. Suppl. 78.
Sudsuki, Konosuke, VII. 438.

**T.**

Tauffer, Emil, I. Suppl. 272.
Thorel, Ch., I. 319, 550. VII. 189. VIII. 274.
Thudichum, J. L. W., III. 154. VI. 384.
Török, Aurel von, IX. 248, 367.
Trachtenberg, M. A., IV. 274.
Trzaska-Chrzonszczewsky, N. A., III. 110. VII. 373.

**U.**

Ullmann, B., IV. 572.
Unger, E., I. 159.

**V.**

Velich, A., IV. 568.
Vinci, Gaetano, IV. 549. V. 400.
Virchow, R., I. 1, 538. II. 401. V. 1, 98. VIII. 586. IX. 1, 24. 288, 572. X. 32, 473.
Vogel, G., VI. 566.
Vogel, R., V. 235.

**W.**

Wallbaum, Otto, VIII. 170. X. 85.
Wanner, Paul August, VIII. 29.
Waschkewitsch, Tatiana, IX. 137.
Winkler, Karl, I. Suppl. 195. IV 187.
Wolff, Julius, V. 256. VII. 194.
Wolff, Max, I. 471.

**Y.**

Yamagiva, K., VI. 451. X. 358.

**Z.**

Zahn, F. Wilh., I. 260.
Zaudy, VI. 195.
Zurch, O., X. 407.

## II. Namen der Verfasser von Werken oder Aufsätzen, welche besprochen sind.

Berestneff, II. 399.
Woinitsch-Sianoschensky, A., I. 380.

## III. Sach-Register.

**A.**

Abscesse, Fixations-, Wirkung derselben VI. 529.
Acclimatisation und Tropen-Malaria V. 322.
Acromegalie und Zirbeldrüsengeschwulst VII. 475.
Actinomyces I. 471.
Actinomykose und ihre Erreger II. 399.
Adenocarcinom s. Adenoma malignum.
Adenom-Bildung, multiple, bei Leber-Cirrhose IX. 290.

Adenom-Bildung, congenitales der Lunge VII. 281.
Adenoma malignum IV. 1. X. 552.
— — myxomatodes des Hodens VII. 183.
Adenomyome des Epoophoron und Paroophoron VI. 507.
— des Ligament. rotund. uteri VIII. 556.
—, mesonephrische VI. 507.
— des Uterus VIII. 524.
Adeno-Sarcome, embryonale, der Niere VII. 346, 377.
Akromegalie s. Acromegalie.
alimentäre Oxalurie X. 173.
Alkali, Einfluss auf antibakterielles Vermögen von Blut und Gewebsflüssigkeit VI. 329.
Alopecia praematura VII. 77.
Amphibien, Harnsteine bei denselben VIII. 514.
Amyelie, Nervensystem u. Netzhaut bei derselben I. 346, 438.
Amyloid V. 399.
—, experimentelle Erzeugung desselben II. 162, 397. III. 353.
— -Geschwülste, multiple der oberen Luftwege IX. 117. X. 583.
— -Organe, gefärbte, Conservirung derselben IX. 570.
—, zwei Stadien desselben V. 382.
Amyloidosis, experimentelle Untersuchungen über die Aetiologie derselben II. 162.
Anämie, acute, Einfluss auf die Schilddrüse VIII. 29.
—, progressive, perniciöse als Rückschlag III. 537.
—, schwere, Stoffwechselversuche bei derselben IX. 221.
Anaplasie der Geschwulstzellen IV. 559.
Anatomie, pathologische der Bilharzia II. 474.
Anästhesis s. Infiltrations-Anästhesie.
Anencephalie, Nervensystem u. Netzhaut bei derselben I. 346, 438.
Anchylostomiasis in Central-Amerika VII. 458.
Anchylostomum duodenale VII. 458.
Angiom, cavernöses, im rechten Herz-Vorhof III. 22.
—e, Bau, Wachsthum und Genese derselben I. 381.
Anpassung, functionelle, des Knochen V. 256.
Antiseptische Wirkung von Salicyl-Aldehyd und Benzoesäure-Anhydrid VII. 416.
Aorta, ascendens, totale Querruptur V. 388.
Apoplexia cerebi beim Kinde III. 401.
Archiv für patholog. Anatomie und Physiologie, neue Folge der Bände dess. I. 1.
—, Mahnungen an die Mitarbeiter desselben und Institutsvorstände II. 401. V. 198. IX. 572.
—, Orthographie und Interpunktion in demselben V. 1.
Artefakte, Hämatologische IV. 383, 572.
Arterien, Beziehung der Erkrankung derselben zur Myocarditis IX. 447.
—, kleine, bei Nieren-Erkrankungen IX. 541.
Arteriitis gummosa II. 26, 60.
Arteriosklerose im frühen Alter V. 388.
Aschenausscheidung bei acuter Leukämie II. 107.
Athmung VII. 550.
—, künstliche I. 177. III. 347.
—, physikalische Functionsprüfung derselben III. 161.
Atresia ani congenita IV. 81.
—, vaginae I. 63.
Atrophie, der Darmschleimhaut III. 75.

Atrophie, der Muskeln, Kernveränderungen dabei X. 75.
—, progressive der Muskeln VIII. 105.
Auge s. Netzhaut.
—, Sarcom desselben mit ausgedehnten Metastasen V. 388.
Aussatz s. Lepra.
Ausscheidungen, entzündliche Zellen in denselben VIII. 297.
Auswurf, Zellen in demselben VIII. 297.
Axencylinder- u. Nervenmarktropfen II. 241. VIII. 456.

## B.

Bacillen, säurefeste, der Tuberculose-Gruppe X. 324.
Bakterien bei Pseudomelanose II. 418.
—, Staphylokokken II. 459.
Bauchfell s. Peritonäum.
Bauchhöhle, corpus liberum in derselben V. 379.
Becken, Echinococcus VII. 519.
Benzoesäure-Anhydrid, antiseptische Wirkung VII. 416.
Beri-beri II. 218. VI. 451.
Bilharzia s. Distomum.
Bleichsucht s. Chlorose.
Blinddarm, Missbildung desselben und des Coecum V. 388.
Blut s. Alkali, Blutkörperchen, Blutzellen, Erythrocyten, Gerinnung, Hämatologische Studien, Hämoglobinurie, Hämorrhagischer Infarkt, Kohlensäure.
—, Artefakte IV. 383.
—, Gerinnung desselben IV. 335. V. 135.
—, glykolytische Kraft desselben I. 220.
—, Veränderung desselben bei künstlicher Eiterung VI. 529.
Blutbildung s. Haematolog. Studien.
—, Rolle des Eisens dabei X. 235.
Blutflüssigkeit, Einfluss von Kohlensäure und Alkali auf ihr antibakterielles Vermögen VI. 329.
Blutgefässe, Methode der physiolog. Injection derselben III. 110.
Blutgefässendotheliome, Wachsthum I. Suppl. 151.
—, der Struma I. Suppl. 113.
Blutgefässgeschwülste, Wachsthum und Nomenclatur VII. 297.
Blutkörperchen, rothe s. Erythrocyten.
— —, Bedeutung derselben für die Gerinnung V. 135.
— —, Einfluss verschiedener Stoffe auf dieselben V. 135.
— —, Kern-Ausstossung derselben V. 123.
— —, morphologische Veränderungen bei Malaria IX. 322.
— —, Schicksal derselben bei Hämoglobinurie VI. 582.
—, weisse, Zunahme der Zahl derselben bei Fixations-Abscessen VI. 529.
Blutkörperchenhaltige Zellen der Milz X. 473.
Blutuntersuchungen, chemische bei Leukämie II. 107.
Blutzellen, farblose, Beziehung der verschieden zu einander IX. 40. X. I. 307.
—, rothe, Abstammung und Entstehung derselben I. 89.
Brachydactylie, und Hyperphalangie I. 429.
Branchiogene Cysten VIII. 345.
Bronchiektasie, angeborene IV. 360.
Bronchien, Amyloidgeschwülste derselben IX. 117. X. 583.
Bruch s. Hernia.
Brustdrüse s. Mamma.
Buttersäure und β-Oxybuttersäure, Wirkung derselben II. 207.

## C.

Callusbildung, knorpelige II. 157.
Cancroide, Riesenzellenbildung in denselben VI. 62.
Carcinom des Ductus thoracicus I. Suppl. 195.
—, primäres des Ductus choledochus VIII. 253.
—, der Prostata, Casuistik VIII. 568.
Casein, Spaltungsproducte desselben bei Pankreasverdauung II. 130.
Casuistik IX. 351.
Cavernom s. Angiom.
Cellular-Pathologie IX. 1.
Centralnervensystem s. Nervensystem.
Centrum der Macula lutea im Gehirn VIII. 466.
Chemie s. Tyrosin.
Chlorose X. 235.
—, Thrombose bei derselben II. 337.
Cholelithiasis s. Gallensteine.
Cholesteatom s. Dermoide.
Chondrom des Zwerchfelles VI. 188.
Cirrhose s. Lebercirrhose.
Coecum, congenitale Missbildung V. 388.
Collateralkreislauf, Entstehung desselben III. 306. 434.
Colostrum I. 159.
Commotio cerebri s. Gehirnerschütterung.
Constipation, habituelle bei Weibern III. 221.
Cornea s. Hornhaut.
Corpus liberum in der Bauchhöhle V. 379.
—, luteum X. 95.
Cylindrom der willkürlichen Musculatur X. 203.
Cyste s. Dermoidcyste, Flimmerepithelcyste, Ovarialcyste, Seifencyste.
—n, branchiogene VIII. 345.
—, des Dünndarms VIII. 345.
Cysten der Milz VIII. 345.
—, des Oesophagus VIII. 345.
Cystenbildung I. 381.
—, pathologische Histologie derselben VIII. 345.

## D.

Darm, acquirirte Syphilis desselben V. 507.
— -Arterien, Casuistik des Embolie derselben VI. 181.
—, Atrophie III. 75.
—, congenitale Syphilis IX. 179.
—, Cysten VIII. 345.
—, hyaline Körper der Schleimhaut I. 319.
— -Verschluss, arterio-mesenterialer, an der Duodeno-Jejunalgrenze VI. 285.
—, Verwachsungen, Entstehung X. 365.
Degeneration, cystische, der Lymphdrüsen V. 465.
—, fibrinoide X. 472.
Dermatitis exfoliative, Histologie IX.
Dermoide, arachnoideale des Hirns und Rückenmarks IV. 274. 86.
— der Halsgegend VIII. 345.
Dermoid-Cysten des Ovariums VI. 1.
Diabetes, Lipämie, Fett-Embolie und Fett-Thrombose V. 571.
—, Wirkung der Buttersäure und β-Oxybuttersäure dabei II. 207.
Diagnostik, physikalische s. Percussion.
Diaphragma s. Zwerchfell.
Dichte des menschlichen Körpers VII. 90.
Differential-Diagnose der säurefesten Bakterien der Tuberculose-Gruppe X. 329.
Diphtherie-Serum, Versuche an Meerschweinchen IV. 233.

Distomum haematolium II. 474.
Doppelbildungen VI. 115.
Druck, intrapleuraler beim lebenden gesunden Menschen X. 226.
Ductus Botalli, Offenbleiben desselben III. 25.
— choledochus, primäres Carcinom desselben VIII. 253.
Ductus thoracicus, Carcinom-Metastasen in demselben I. Suppl. 195.
Dünndarm s. Darm.
—, Cysten desselben VIII. 345.
Dura mater, Geschwülste derselben X. 19.
Durchgängigkeit der unversehrten Haut des Warmblüters VI. 566.
Dyspepsie bei Kakke der Säuglinge V. 316.
Dystrophia muscularis progressiva VIII. 105.

## E.

Echinococcus des Beckens und Oberschenkels VII. 519.
— multilocularis VII. 519.
Eclampsie IV. 187.
Eierstock, Heilung von Verletzungen und Regeneration X. 95.
Einheilung s. Fremdkörper.
— von Fremdkörpern, Betheiligung des Peritonäalepithels dabei II. 403.
Eisen, Resorption und Ausscheidung I. 488. II. 191.
—, Rolle bei der Blutbildung X. 235.
Eiterung, künstliche VI. 529.
Eiweisszerfall durch Blutverlust bei Leukämie II. 107.
— zersetzung VIII. 288.
Elastische Fasern, Fragmentation derselben X. 538.
Elektrische Leitfähigkeit thierischer Flüssigkeiten IV. 466.
Embolie s. Infarkt.
Embolie der Darm-Arterien, Casuistik VI. 181.
— von Knochenmarkgewebe I. 546.
— von Parenchymzellen I. 297.
Emphysem der Lunge VII. 438.
Endotheliom X. 19.
—e, familiäre bei Mäusen III. 60.
— des Hodens I. Suppl. 1.
— der Struma I. Suppl. 113.
—, Wachsthum desselben I. Suppl. 151.
Englischer Schweiss, Geschichte desselben VIII. 188.
Entzündung VI. 329.
—, acute, adhäsive seröser Häute X. 365.
Entzündungslehre VIII. 1. 404. IX. 1.
Ependym der Hirnventrikel bei tuberculöser Meningitis X. 85.
Epidermoide s. Dermoide.
Epididymis, Sarcom mit Metastasen im Mediastinum V. 388.
Epitheliom mit Bilharzia-Eiern II. 474.
Epoophoron, Adenomyome desselben VI. 507.
Erbliche Uebertragung der Tuberculose X. 426.
Ergrauen, plötzliches, der Haare VI. 190.
Erythrocyten, endoglobuläre Körperchen in denselben bei der Katze VI. 200, 603.
Eucain, Wirkung desselben und einiger homologer Körper IV. 549.
Exsudat s. Ausscheidung.
—e, Gewinnung derselben IV. 335.
Extrauterin-Schwangerschaft b. Tubo-Ovarialcysten I. 260.

## F.

Färbung, neue, der Neuroglia X. 358.
—, pseudo-ochronotische durch Formol X. 148.

Fasern, elastische, Fragmentation derselben X. [illegible]
Fermente, Oxidations-, der Leber VII. 235.
Fett, in den Hoden I. [illegible]
—, des Knorpels IX. [illegible]
— -Embolie bei Diabetes V. [illegible]
— -Thrombose bei Diabetes V. [illegible]
Fibrin, Herkunft desselben X. [illegible]
Fibrome der Niere VII. [illegible]
—, multiple, Beziehung zu den Neurofibromen X. 407.
Fibro-Myom der Niere VII. 546.
— -Myxom, primäres, des linken Vorhofes IX. 351.
— -Sarcom, eigenartiges, am Halse VII. 329.
Fieber, Ausscheidung von Harnbestandtheilen V. 11.
—, gelbes, s. Gelbfieber.
Fiebercurven bei Malaria im Malaiischen Archipel VIII. 444.
Finger, überzähliger, in einen Tumor umgewandelt I. Suppl. 97.
Fixations-Abscesse, Wirkung derselben VI. 529.
Flimmerepithel-Cyste des Oesophagus III. 26.
Flimmerepithelien in einem Adenocystom der Mamma VI. 395.
Foetus, zwei, aus verschiedenen Schwangerschaften in demselben Tubarsack V. 388.
Follikel des Eierstocks X. 95.
— der Milz, grosszellige Heerde in denselben bei Diphtheritis IX. 137.
Formol, pseudo-ochronotische Färbung der Knorpel durch dasselbe X. 148.
Fortsätze, zapfenförmige des Kleinhirns I. 513.
Fragmentation der elastischen Fasern X. 538.
Fremdkörper im Peritonaeum II. 403.
Fremdkörper Wirkung [illegible]

## G.

Gallenblase, Plattenepithelkrebs derselben IV. [illegible]
Gallengang s. Ductus choledochus
— -System, intracellulare Wurzeln desselben X. 3[illegible]4.
Gallensteine, VI. 384.
—, Entstehung derselben IV. 380.
Gallensteinkrankheit, chemischer Process derselben VI. 384.
Ganglienzellen in einem Neurom des Sympathicus V. 557.
Gangrän, spontane II. 26.
Gartner'sche Gänge, Geschwülste derselben IV. 63.
Gastritis proliferans III. 130.
Gefässe s. Angiom, Teleangiektasie.
—, syphilitische Erkrankung derselben II. 26, 60.
Gehirn s. Apoplexia, Hämorrhagia.
— -Erschütterung, experimentelle Untersuchungen II. 487.
—, Geschwulst desselben bei einem Kinde III. 401.
—, Lage des Centrums der Macula lutea in demselben VIII. 466.
—, Lymphcirculation in der Rinde desselben II. 525.
—, Veränderungen bei Eclampsie IV. 187.
—, — bei Gehirnerschütterung II. 487.
Gelbfieber in Central-Amerika X. 501.
Genitalien, äussere, weibliche, maligne Tumoren derselben IV. 363.
Gerinnung, extravasale, Veränderung der rothen Blutkörperchen des Frosches dabei VIII. 80.
—, intravasculäre, Morphologie derselben V. 165.
Gerinnungs-Centren, Bedeutung der

selben bei entzündlichen Exsudaten und beim Blut IV. 335.
Geschichte des englischen Schweisses VIII. 188.
Geschwülste s. Adenocarcinom, Adenom, Adenocystom, Adenomyom, Adenosarcom, Amyloid, Angiom, branchiogene Cysten, Cancroide, Carcinom, Cholesteatom, Chondrom, Cylindrom, Cysten, Dermoidcysten, Dermoide, Endotheliom, Epidermoid, Fibromyxom, Flimmerepithelcysten, Gliom, Gliosarcom, Lipom, Lymphom, Mischgeschwülste, Naevi, Neurom, Neurofibromatose, Nierengeschwülste, Psammom, Rhabdomyosarcom, Sarcom, Struma, Teleangiektasie, Teratom.
Geschwülste der Dura mater X. 19.
— bei Bilharzia II. 474.
— der Gartner'schen Gänge IV. 63.
— der äusseren weiblichen Genitalien IV. 363.
— des Hodens I. Suppl. 1.
—, varicöse der linken Bauchwand V. 396.
Geschwulstlehre, Beiträge zu derselben I. Suppl.
Gewebe, Umbildungen an demselben VII. 106.
Gewebsveränderungen durch Kälte IV. 320.
Gewicht, specifisches des menschlichen Körpers VII. 90.
Glandula pinealis s. Zirbeldrüse.
Glia s. Neuroglia.
Gliom des Rückenmarks bei allgemeiner Neurofibromatose I. Suppl. 78.
—e, multiple, des Rückenmarks VIII. 64, 583.
Gliosarcoma telangiectaticum bei einem Kinde III. 401.
Glykogen, in Strumen V. 532.
Granula-Färbung lebender und überlebender Leukocyten und Gewebe VII. 424. IX. 101.

## H.

Haar, plötzliches Ergrauen desselben VI. 190.
— -Ausfall s. Alopecia.
— -Wechsel in Coincidenz mit cutanem Sarcom III. 421.
Hähne, Befund in der Leber derselben. VI. 195.
Hals, Fibro-Sarcom an demselben. VII. 329.
Hämatologische Studien I. 89. V. 123. VII. 19. IX. 40. XI. 307.
Hämoglobinurie, Schicksal der rothen Blutkörperchen bei derselben VI. 582.
Hämorrhagia, cerebri bei einem Kinde III. 401.
Hämorrhagische Infarcte der Lunge, Entstehung derselben II. 61, 193.
Harn s. Hämoglobinurie.
—, Ausscheidung seiner Bestandtheile bei Fieberbewegungen V. 11.
Harnfisteln, bei Distomum haematobium II. 474.
Harnsäure - Ausscheidung, in Beziehung zur Leukocytenzahl bei Leukämie II. 107.
Harnsaure Diathese, Beziehung zur Leukämie IV. 349.
Harnsäure - Crystalle, sogenannte „Schatten" derselben III. 147.
Harnsteine bei Amphibien VIII. 514.
Haut, s. Naevi.
—, unversehrte, des Warmblüters, Durchgängigkeit derselben VI. 566.
Häute, seröse, Verwachsungen bei acuter, adhäsiver Entzündung X. 365.
Hautwassersucht, Localisation und

Besonderheiten bei diffuser Nierenentzündung V. 587.
Heerde, grosszellige in den Milzfollikeln bei Diphtherie IX. 137.
Heilserum IX. 1.
—, Behring'sches, Versuche mit demselben an Meerschweinchen IV. 233.
Heilung von Eierstocks-Verletzungen X. 95.
— der Tuberculose X. 426.
Hernia interna retrovesicalis incarcerata VII. 191.
Herz, cavernöses, Angiom im rechten Vorhof desselben III. 22.
—, Fibromyxom des linken Vorhofes IX. 351.
—, die Hülle der Muskelprimitivbündel desselben IV. 291.
—, Percussion X. 475.
Herzbeutel, operative Eröffnung desselben I. 380.
—, Topographie desselben I. 384.
Herzkammer, linke, bei Erkrankungen der valv. mitralis I. 189.
Herzmuskel, Hülle der Primitivbündel desselben IV. 291.
—, Verkalkung der Fasern desselben bei einem Kinde IX. 351.
Histogenese, d. granulirten Knochenmarkzellen III. 335.
Histolyse I. 7.
Hirn, Dermoide und Epidermoide desselben IV. 274.
Hirnhautentzündung s. Meningitis.
Hirnventrikel, Ependym derselben bei tuberculös. Meningitis X. 85.
Hoden, Adeno-Carcinoma myxomatodes desselben VII. 183.
—, Auftreten von Fett in demselben I. 402.
— Einfluss von Allgemein-Erkrankungen auf dieselben I. 402.
— Endotheliome desselb I. Suppl. 1.
Hoden, Geschwülste desselben I. Suppl. 1.
—, maligne Geschwülste desselben IV. 138.
Homöopathie IX. 1.
Hornhaut, Wanderzellen-Bildung in derselben VIII. 1, 464.
Hüftluxation, angeborene, operative Behandlung derselben IV. 263.
Hundswuth s. Lyssa.
Hungerzustand s. Inanition.
Hyaline Körper der Magen- und Darmschleimhaut I. 319.
— in Magenpolypen und anderen Geweben III. 207. VIII. 524.
Hyperdactylie, s. Finger.
Hyperleukocytose I. 220.
Hypoleukocytose I. 220.
Hyperphalangie mit Brachdactylie I. 429.
Hypercecretio continua chronica des Magens IV. 529. VII. 1. IX. 365.
Hypertrophie, compensatorische der Nebennieren III. 138.
—, congenitale, halbseitige mit Bronchiektasien IV. 300.

## I.

Ileus, arterio-mesenterialer VI. 285.
Immunität IX. 1.
Impfmetastasen der Vagina IV. 1.
Inanition, Veränderung der Pankreaszellen dabei VI. 409.
Inanitionszustände, kariometrische Untersuchungen dabei II. 550.
Induration als Ausgang der Pneumonie IV. 164.
Infarkte, hämorrhagische, der Lunge, Entstehung derselben II. 61, 193.
— der Nieren V. 201. VII. 189.
Infectionen, Einfluss des Nervensystems auf den Verlauf derselben V. 98.
Infections-Krankheiten, Leber-Lymphome dabei X. 186

Infiltrations-Anästhesie, Experimentelle Untersuchungen III. 466.
Injection, natürliche, der Wurzeln des Gallengang-Systems X. 394.
—, physiologische, der Blut- und Lymphgefässe III. 110.
Interpunction und Orthographie in diesem Archiv V. I.
Intracelluläre Wurzeln des Gallengang-Systems X. 394.

J.

Jahrhundert, zum neuen IX. 1.
Jod und seine Verbindungen V. 44.

K.

Kakke, s. Beri-beri.
—, Dyspepsie bei Säuglingen V. 316.
Kalkmetastasen der Lunge X. 538.
Kälte, Gewebsveränderungen nach lokaler Einwirkung derselben IV. 320.
Kariometrische Untersuchungen bei Inanitionszuständen II. 550.
Keratitis s. Hornhaut.
Kern s. Zellkern.
—, Arrosion derselben X. 574.
— -Ausstossung der rothen Blutzellen V. 123.
—, Einfluss der Zellsphären auf Arrosion und Fensterung desselben X. 574.
—, Fensterung X. 574.
—, Veränderungen b. Muskelatrophie X. 75.
Kiemengangcysten VIII. 345.
Kleinhirn, Aetiologie der „zapfenförmigen Fortsätze" desselben I. 513.
Klumpfüsse IV. 81.
Kniegelenk, Staphylomykosis desselben II. 459.
Knochen, Bruchheilung s. Callus-Bildung.
Knochen, Echinoccocus VII. 519.
Knochenbildung s. ossificatio.
—, unvollkommene, foetale VIII. 425.
Knochengestalt, functionelle V. 256. VI. 405.
Knochenmark, Embolie desselben I. 546.
—, Histogenese der granulirten Zellen desselben III. 335.
—, rothes, bei verschiedenen Säugethieren VII. 19.
Knochenmetastasen bei malignen Tumoren I. Suppl. 113.
— bei Struma maligna I. Suppl. 113.
Knorpelfett IX. 152.
Kohlensäure, Einfluss derselben auf das antibakterielle Vermögen von Blut- und Gewebsflüssigkeit VI. 329.
—, Einfluss derselben auf Phagocytose VI. 375.
Kohn'sche Poren-Canäle der Lungen VIII. 581.
Körperchen, endoglobuläre in den Erythrocyten der Katze VI. 603.
—, hyaline s. hyaline Körperchen.
Krebs s. Carcinom.
Kropf s. Struma.
Kugeln, hyaline in Myomen VIII. 524.
Kurpfuscherthum IX. 1.

L.

Larynx, Amyloidgeschwülste desselben IX. 117. X. 583.
Laryngo-Tracheostenose durch Amlyoidtumoren IX. 117. X. 583.
Leber, Befund in derselben b. Hähnen VI. 195.
—, Lymphome bei Infections-Krankheiten X. 186.
—, Oxydationsfermente derselben VII. 235.

Leber bei experimenteller Phosphorvergiftung II. 261.
—, congenitale Syphilis IX. 215.
—, Teleangiectasien derselben VI. 37.
—, Veränderungen bei Eclampsie IV. 187.
Lebercirrhose, hypertrophische VIII. 387.
— und multiple Adenom-Bildung IX. 290.
Leberzellen, ikterische Nekrose derselben X. 394.
—, Wabenstruktur bei Phosphorvergiftung II. 261.
Lepra, niederdeutsche Aufzeichnung (1400) über dieselbe VI. 190.
—, pathologische Anatomie derselben IX. 521.
Leukämie, harnsaure Diathese IV. 349.
—, Stoffwechsel bei derselben II. 107.
Leukocyten s. Wanderzellen.
—, Biologie derselben I. 220.
—, Granulafärbung an lebenden und überlebenden VII. 424.
—, verschiedene Formen derselben VII. 19.
—, Zahl derselben und Milztumor VI. 529.
Leukocytose, durch Terpentinölabscesse VI. 529.
Leukopenie VI. 529.
Ligamentum rotund. uteri, Adenomyom desselben VIII. 556.
Lipämie bei Diabetes V. 571.
Lipome, multiple, Entstehung derselben VIII. 407.
Lobus inferior accessorius der menschlichen Lunge II. 1.
Lues s. Syphilis.
Lunge, abdominales Lungengewebe V. 235.
Lunge, congenitales Adenom derselben VII. 281.
—, Emphysem VII. 438.
—, Entstehung des hämorrhagischen Infarktes derselben II. 61, 193.
—, Fragmentation der elastischen Fasern X. 538.
—, Induration als Ausgang der Pneumonie VI. 164.
—, Kohn'sche Poren-Canäle derselben VII. 438. VIII. 581.
—, Lobus inferior accessorius II. 1.
—, Ventilation bei Aenderung des Atmosphären-Druckes VII. 550.
Lungenarterie, Parenchymzellen-Embolie derselben I. 297.
—, Knochenmark-Embolie derselben I. 297.
Lungengewebe, abdominal verlagertes V. 235.
Lymphangiom s. Angiom.
Lymphcirculation II. 525.
Lymphdrüsen, cystische Degeneration derselben V. 465.
Lymphganglien-System s. Lymphgefäss-System.
Lymphgefässe, Methode der physiolog. Injection ders. III. 110.
—, der Haut, Milz, Leber, Lungen, des Zwerchfells III. 110.
—, peritoneale, selbständig gewordenes Netz derselben IX. 566.
Lymphgefäss-System, Bedeutung desselben für Infection und Immunität V. 335.
—, Verschleppung bösartiger Geschwülste durch dasselbe I. Suppl. 195.
Lymphome der Leber, bei Infections-Krankheiten X. 186.
Lyssa, Behandlung derselben in Japan VIII. 148.

## M.

Macula lutea, Centrum derselben im Gehirn VIII. 466.
Magen s. Gastritis.
—, aquirirte Syphilis desselben V. 507.
—, congenitale Syphilis IX. 179.
—, gutartige papilläre Geschwülste desselben III. 130.
—, hyaline Körper der Schleimhaut desselben I. 319.
—, Hypersecretio continua chronica desselben IV. 529. VII. 1. IX. 365.
—, Myome, Histologie und Histogenese VIII. 524.
—, pathologische Histologie desselben VII. 1.
Magen-Darmcanal, congenitale Syphilis desselben IX. 179.
Magen-Erweiterung, durch arteriomesenterialen Darmverschluss VI. 285.
Magensaftfluss IV. 529. VII. 1. IX. 365.
Magenschleimhaut, Veränderung bei Hypersecretion IV. 529. VII. 1. IX. 365.
Malaria, Fiebercurven bei derselben im Malaischen Archipel VIII. 444.
—, Parasiten des Tertiana-Typus IX. 322.
—, —, im Malaischen Archipel VIII. 444.
— in den Tropen und Acclimatisation IX. 322.
Malleus s. Rotz.
Mamma, proliferirendes Adenocystom derselben VI. 395.
—, Seifencysten derselben VI. 151.
Masse des menschlichen Körpers VII. 90.
Mastdarm, syphilitische Geschwüre desselben IV. 46.
Mastdarm-Verschluss s. Atresia ani.
Mastzellen IX. 86.
Mediastinaltumor, metastatischer eines Epididymis-Sarcoms V. 388.
Medicin, Schul- und Volksmedicin IX. 1.
Melanose s. Pseudomelanose.
Meningitis, tuberculöse, Ependym der Hirnventrikel bei derselben X. 85.
Meningo-Encephalitis haemorrhagica I. 285.
Mensch, Masse, Rauminhalt und Dichte desselben VII. 90.
Metaplasie s. Umbildung.
— der Geschwulstzellen IV. 559.
Metastasen des Adenoma malignum uteri in der Vagina IV. 1.
— eines Epididymis-Sarcoms im Mediastinum V. 388.
— von Hodengeschwülsten IV. 138.
— Kalk- der Lunge u. s. w. X. 535.
— durch die Lymphbahn bei bösartigen Geschwülsten I. Suppl. 195.
—, verhornende der Lymphdrüsen bei Plattenepithelkrebs der Gallenblase IV. 559.
— im Knochen bei malignen Strumen und Tumoren I. Suppl. 113.
— eines Sarcoms des rechten Auges V. 388.
— im Thrombus der Vena cava inf. bei Hodencarcinom VII. 183.
Methode der Bestimmung der Schädelcapacität IX. 248, 288, 367.
— der Blutuntersuchung III. 537. IV. 383, 572. V. 123. VII. 19, 424. VIII. 80. X. 1, 307.
— der Conservirung gefärbter Amyloid-Organe IX. 570.
— der Granula-Färbung IX. 116.
— zum Nachweis von Nervenfasern und Axencylindern III. 29.
— einer neuen Neuroglia-Färbung X. 358.

Methode der physiologischen Injection der Blut- und Lymphgefässe III. 110.
— der Trockenpräparate von Spermatozoen IX. 173.
Milz, Blutkörperchenhaltige Zellen derselben X. 473.
— Cysten derselben VIII. 345.
Milzfollikel, grosszellige Heerde in denselben bei Diphtherie IX. 137.
Milzpigment, Entstehung desselben X. 378. 473.
Milztumor u. Leukocytenzahl VI. 529.
Mischgeschwülste, embryonale, der Niere V. 401.
Missbildung s. Blinddarm, Coecum, Finger, Lungengewebe, Penis, Scrotum, Situs viscerum inversus.
— an der Niere II. 545.
Muskelatrophie, Kernveränderungen dabei X. 75.
—, progressive VIII. 105.
Muskel, quergestreifter, Rhabdomyom desselben X. 203.
— —, Fettinfiltration desselben VIII 170.
— —, Schwankung der Kernzahl I. 181.
— — in der Uteruswand I. 53.
— Veränderung desselben nach Nervendurchschneidung VIII. 199.
Myelin s. Nervenmark.
Myocarditis chronica im frühen Alter V. 388.
Myocarditis und Erkrankung der Arterienwandungen IX. 447.
Myome s. Adenomyome.
— des Uterus und des Magens VIII. 524.

## N.

Naevi, weiche, Histogenese derselben VII. 485.
Nasen-Rachenhöhle, Sectionsmethode VII. 339.
Naturheilkunde und gelehrte Medicin IX. I.
Nebenhoden s. Epididymis.
Nebenniere, compensatorische Hypertrophie derselben III. 138. IV. 568.
—, congenitale Syphilis IX. 215.
— Geschwülste s. Struma suprarenales aberratae.
Nekrolog, medicinisch-naturwissenschaftlicher für 1897. II. 552.
Nekrose, ikterische der Leberzellen X. 394.
Nerven, vasomotorische VII. 373.
Nervendurchscheidung, Muskelveränderungen dabei VIII. 199.
Nervenfaser s. Axencylinder-Tropfen.
Nervenmark u. Axencylinder-Tropfen II. 241.
Nervensystem bei Anencephalie und Amyelie I. 346, 438.
—, Einfluss desselben auf den Verlauf von Infectionen V. 98.
—, pathолog. anatom. Vorgänge am Stützgerüst desselben VII. 127, 197.
Netzhaut bei Anencephalie u. Amyelie I. 346, 438.
Neurofibromatose, combinirt mit Gliom des Rückenmarks I. Suppl. 78.
Neuro-Fibrom und multiple Fibrome X. 407.
Neuroglia, neue Färbungsmethode derselben X. 358.
—, pathолog. anatom. Vorgänge an derselben VII. 127, 197.
Neuroma gangliocellulare des Sympathicus I. Suppl. 66. V. 557.
— verum multiplex amyelinicum gangliosum III. 29.
Neurome, ächte III. 29.
Niere, embryonale Mischgeschwülste derselben V. 401.

Niere, Geschwülste, Bau, Entwicklung und Eintheilung VII. 346, 377.
—, Infarkte derselben V. 201. VII. 189.
—, linksseitige Doppelniere II. 545.
—, Veränderungen bei Eclampsie IV. 187.
Nierentzündung, diffuse, Hautwassersucht dabei V. 587.
Nieren-Erkrankungen, Veränderung. der kleinen Arterien dabei IX. 541.

## O.

Ochronose X. 148.
Oesophagus, Cysten desselben VIII. 345.
—, Flimmerepithelcyste desselben III. 26.
Organtherapie s. Schilddrüse.
— IX. I.
Orthographie und Interpunktion im Archiv V. 1.
Ossificatio, de — ne pathologica I. 538.
Osteogenesis imperfecta VIII. 426.
Ovarium s. Eierstock.
—, Cysten desselben I. 260. V. 220.
—, Dermoidcysten desselben VI. 1.
Oxalurie, alimentäre X. 173.
Oxydationsfermente der Leber VII. 235.

## P.

Pankreas, Erkrankung desselben bei hereditärer Lues IV. 501.
—, Selbstverdauung desselben VIII. 126.
— -Verdauung, Spaltungsproducte des Caseins dabei II. 130.
— -Zellen, Veränderung derselben bei Inanition VI. 409.
Papilläre Geschwülste, gutartige der Magenschleimhaut III. 130.
Paralyse, progressive, Pathogenese und Diagnose IV. 389.
Parasiten, pflanzliche s. Aktinomyces, Bacillen, Bakterien, Staphylococcus, Tuberkel-Bacillen.
—, thierische s. Anchylostomum, Bilharzia, Distomum, Echinococcus, Malaria.
— -Eier in Organen und Geschwülsten II. 474.
Parenchymsaft-Therapie IX. 1.
Parenchymzellen-Embolie, d. Lungenarterie I. 297.
Paroophoron, Adenomyome desselben VI. 507.
Pathologische Anatomie in Deutschland, ein alter Bericht über ihre Gestaltung IX. 24.
Pathologische Physiologie IX. 24.
Penis, Verwachsung mit dem Scrotum III. 151.
Percussion des Herzens X. 475.
— der Thymus X. 35.
Perihepatitis fibrosa III. 251.
Periost, Transplantationsversuche V 428.
—, Vita propria der Zellen desselben V. 428. VII. 172.
Peritonäalepithel, bei Einheilung von Fremdkörpern II. 403.
Peritonäum, abnorme Falten desselben VII. 191.
Peritonitis adhaesiva, Entstehung von Verwachsungen X. 365.
Phagocyten der Milz X. 473.
Phagocytose, Einfluss von venöser Stauung und Kohlensäure auf dieselbe VI. 375.
Pharmacologie s. Benzoesäure-Anhydrid, Eucain, Jod, Salicyl-Aldehyd, Yohimbin.
Phthise s. Tuberculose.
Phosphat-Concrement aus der Harnblase einer Kröte VIII. 514.

Phosphor-Vergiftung, experimentelle, Leberveränderungen II. 261.
Pigment s. Pseudomelanose.
— der Milz, Entstehung X. 378.
Placenta, Zellformen derselben beim Kaninchen I. 297.
Plasmazellen IX. 86.
Pleuritis adhaesiva, Entstehung der Verwachsungen X. 365.
Pneumonie, Ausgang derselben in Induration VI. 164.
Polyclinic, The, neue Zeitschrift VIII. 586.
Polydactylie s. Finger.
Poren-Canäle der Lungen s. Kohn'sche Poren-Canäle.
Preisausschreibung III. 159.
Prostata-Carcinom, Casuistik VIII. 568.
Psammom X. 19, 32.
Pseudolebercirrhose, pericarditische III. 251.
Pseudomelanose II. 418.
Pyometra, bei Atresia vaginae I. 63.
— und Zirbeldrüsen-Geschwulst VII. 475.
Riesenzellen, Bildung derselben in Cancroiden VI. 62.
— der Leber bei Echinococcus VII. 519.
Rothe Blutkörperchen s. Blutkörperchen, Blutzellen.
— — des Frosches, morpholog. Umwandlungen bei der extravasalen Gerinnung VIII. 80.
Rotz, chronischer beim Menschen IX. 491.
Rückbildung von Zellen und Geweben VII. 106.
Rückenmark, Epidermoide und Dermoide desselben IV. 274.
—, Gliom desselben bei Neurofibromatose I Suppl. 78.
—, multiple Gliome desselben VIII. 64, 583.
—, Veränderungen bei Gehirnerschütterung II. 487.
Russel'sche Körperchen I. 319. III. 207. VIII. 524.

## R.

Rabies s. Lyssa.
Rachitis, foetale VIII. 426.
Rauminhalt des menschlichen Körpers VII. 90.
Reflex der Zehen, normaler und pathologischer V. 486.
Regeneration VII. 106.
Regenerations-Fähigkeit des Eierstocksgewebes X. 95.
Resorption von Giften durch die Haut VI 566.
Respiration s. Athmung.
Rhabdomyosarcom im willkürlichen Muskel X. 203.
Rhachitis s. Rachitis.
Riesenwuchs s. Acromegalie.

## S.

Sactosalpingen, Entstehung derselben V. 220.
Salicyl-Aldehyd, antiseptische Wirkung VII. 416.
Sarcom s. Fibro-Sarcom.
— des Auges mit ausgedehnten Metastasen V. 388.
—, cutanes, und Haarwechsel III. 421.
— auf narbig-lupösem Boden I. Suppl. 272.
— Rundzellen, der Epididymis V. 388.
— des Uterus, Histologie und Histogenese IV. 250.
Schädelmessung IX. 248, 288, 367.

Schafe, Traberkrankheit derselben III. 89.
Schilddrüse, Lehre von derselben III. 1. IV. 177, 569.
— als entgiftendes Organ IV. 495.
—, Veränderungen bei acuter Anämie VIII. 29.
Schweiss, Englischer, Geschichte desselben VIII. 188.
Scrotum, Verwachsung derselben mit dem Penis III. 151.
Sehcentrum VIII. 466.
Seifencysten der Mamma VI. 151.
Sectionsbefunde, seltene V. 388.
Sectionsmetbode des Nasen-Rachenraumes VII. 399.
Selbstverdauung der Pankreas VIII. 126.
Serum-Therapie IX. 1. IV. 233.
Sinus urogenitalis, Persistenz derselben I. 63.
Situs viscerum inversus VI. 115.
Speiseröhre s. Oesophagus.
Spermatogenese, bei Allgemein-Erkrankungen I. 402.
Spermatozoen, Trockenpräparate IX. 173.
Spiesse der Hornhaut VIII. 1, 404.
Spinalganglien, feinere Structur derselben II. 298.
Sputum s. Auswurf.
Staphylokokken, Erkrankungen durch dieselben II. 459.
Staphylomykosis des Kniegelenks II. 459.
Stauung, venöse VI. 329.
— — Einfluss derselben auf Phagocytose VI. 375.
Stoffwechselversuche bei schweren Anämien IX. 221.
— bei Leukämie und Pseudoleukämie I. 22.
Stoffwechsel, bei acuter und chronischer Leukämie II. 107.
Struma, Blutgefäss-Endotheliome derselben I. Suppl. 113.
— glykogenhaltige V. 532.
— maligna mit Knochenmetastasen I. Suppl. 113.
—e suprarenales aberratae VII. 377.
Sympathicus, Beziehung desselben zu Neuromen III. 29.
—, Neuroma gangliocellulare desselben I. Suppl. 66. V. 557.
Syphilis, acquirirte des Magens und Darms V. 507.
— congenitale, viscerale Form derselben IX. 179.
— hereditäre, Erkrankung des Pankreas bei derselben IV. 501.
— der Gefässe II. 26, 60.
— spontane Gangrän bei derselben II. 26, 60.
— Mastdarmgeschwüre IV. 46.
— und progressive Paralyse IV. 389.
— viscerale VIII. 271.
Syringomyelie, intrauterine Entstehung derselben I. 346, 438.

## T.

Technik s. Methode.
Teleangiektasie s. Angiome, Blutgefässgeschwülste.
—n der Leber VI. 37.
Teratom, intracranielles, mesodermalen Ursprungs III. 71.
Testikel s. Hoden.
Thrombose bei Chlorose II. 337.
—, Morphologie derselben V. 165.
Thrombus der vena cava inf. mit Krebsmetastase VII. 183.
Thymus-Dämpfung X. 35.
Thyreoidea s. Schilddrüse.
— IV. 177.
Traberkrankheit der Schafe III. 89

Trachea, Amyloid-Geschwülste derselben IX. 117. X. 583.
Transformation s. Umbildung.
— der Knochen V. 256. VII. 195.
Transport retrograder von Geschwulsttheilen I. 69.
Transposition der Eingeweide s. Situs viscerum inversus.
Tremor V. 591.
Tropen-Krankheiten s. Malaria.
Tubenschwangerschaft mit 2 Foetus verschiedenen Alters V. 388.
Tuberculin IX. 1.
Tuberculose, erbliche, familiäre Belastung bei derselben X. 426.
— Häufigkeit, Localisation und Ausheilung derselben X. 426.
Tuberkel-Bacillus IX. 1.
— und verwandte Bacillen X. 324.
Tuben, Tubo-Ovarialcysten V. 220.
Tubo-Ovarialcysten I. 260. V. 220.
Tumor, seltener, congenitaler, am kleinen Finger I. Suppl. 97.
Tyrosin, als Spaltungsproduct der Eiweisskörper VIII. 288.

## U.

Umbildung an Zellen und Geweben VII. 106.
Urat-Concremente in der Harnblase einer Schildkröte VIII. 514.
Urobilin III. 154.
Urtheilsbildung, wissenschaftliche VI. 407.
Uterus, Adenoma malignum desselben IV. 1.
—, Anatomie desselben von Neugeborenen und Kindern VI. 94.
—, Myome, Histologie und Histogenese VIII. 524.
— Sarcom desselben IV. 250.

## V.

Vaccine IX. 1.
Varicöse Geschwulst, enorme, der l. Bauchwand V. 396.
Vasomotorische Nerven VII. 373.
Vererbung, s. erbliche Uebertragung.
Vita propria der Periostzellen V. 428. VII. 172.

## W.

Wanderzellen-Bildung in der Hornhaut VIII. 1, 404, 586.
Wurm s. Rotz.
Wurzeln, intracelluläre, des Gallengang-Systems X. 394.
Wuthkrankheit s. Lyssa.

## Y.

Yohimberinde III. 292.
Yohimbin III. 292.

## Z.

Zapfenförmige Fortsätze am Kleinhirn I. 513.
Zehen-Reflex, normaler und pathologischer V. 486.
Zell-Embolie s. Embolie.
Zellen s. Anaplasie, Auswurf, Blut, Blutkörperchen, Blutzellen, Carcinom, Cellular-Pathologie, Colostrum, Cornea, Entzündung, Erythrocyten, Flimmerepithelien, Ganglienzellen, Geschwülste, Granula-Färbung, Hornhaut, Hyaline Körper, Knochenmark, Leberzellen, Leukämie, Leukocyten, Leukopenie, Mastzellen, Metaplasie, Metastase, Milz, Pankreaszellen, Parenchymzellen-Embolie, Peritonäalepithel, Phagocyten, Plasmazellen, Riesenzellen, Spermatozoen, Spiesse, Umbildung, Wanderzellen.
— im Auswurf und in entzündlichen Ausscheidungen VIII. 297.

—, Umbildungen an denselben VII. 106.
Zellkern, biologische Autonomie desselben III. 158.
Zellsphären in Epithelien der Descemet'schen Membran, Einfluss derselben auf den Kern X. 574.
Zellverschleppung bei Eclampsie IV. 187.
Zirbeldrüse, Geschwulst derselben und Riesenwuchs VII. 475.
Zittern V. 591.
Zuckergussleber s. Perihepatitis fibrosa.
Zwerchfell, Chondrom desselben VI. 188.

Dr. Max Koch.

LIBRARY OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA